Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 26. AUGUST 1960 **102. JAHRGANG · HEFT 35**

AKTUELLE THERAPIE

Aus der Kinderklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. *L. Weingärtner*)

Zum augenblicklichen Stand der Kortikoidtherapie

unter besonderer Berücksichtigung des Kindesalters

von L. WEINGÄRTNER

Zusammenfassung: Die Kortikoide haben in den letzten Jahren auch in der Kinderheilkunde eine immer umfassendere Anwendung gefunden. Diese Tatsache macht es wünschenswert, in gewissen Abständen einen kurzen Rück- und Ausblick über die Möglichkeit einer solchen Therapie zu geben. In der vorliegenden Arbeit wird über die Verwendung der sog. Glukokortikoide in der Pädiatrie berichtet. Dabei geht es vor allem darum, gesicherte Indikationen für den zweckmäßigen Einsatz von Kortikoiden herauszuarbeiten. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, werden unbedingte, bedingte und fragliche Indikationen unterschieden. Außer der eigentlichen Substitutionstherapie, die zahlenmäßig nur eine untergeordnete Rolle spielt, werden Krankheitsbilder besprochen, bei denen die verschiedensten pharmako-dynamischen Effekte der Kortikoide erfolgreich ausgenutzt werden können. Größere Gruppen von Erkrankungen, wie z. B. Infektionskrankheiten, Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, Blutkrankheiten, Nierenerkrankungen, allergische Erkrankungen, Hautkrankheiten, die Tuberkulose und eine Reihe anderer krankhafter Zustände, werden gesondert abgehandelt. Gleichzeitig wird eine Dosierungstabelle für die wichtigsten Präparate aufgestellt. Auch auf die möglichen unerwünschten Effekte und Kontraindikationen wird näher eingegangen. Der Arbeit sind ausgedehnte Literaturstudien und eigene Erfahrungen zugrunde gelegt.

Summary: Corticoides have been used more and more in pediatrics within the last few years. This fact makes it desirable to present a brief review at regular intervals and to survey the possibility of such a therapy. In this paper a report is made on the application of the so-called glucocorticoides in pediatrics. In this connection the important point is to develop safe indications for the proper use of corticoides. Looked at from this viewpoint, a differentiation is made between definite, conditional, and questionable indications. In addition to the actual substitution therapy, which plays a subordinate role due to the number of cases, disease aspects are discussed in which all the various pharmacodynamic effects of corticoides can be used successfully. Larger groups of diseases, such as infectious diseases, allergic diseases, skin disease, tuberculosis, and a number of other diseases, are treated separately. At the same time a dosage schedule is made up for the most important drugs. The possible, undesirable effects and counter-indications are also discussed in more detail. The paper is based on extensive literature studies and personal experiences.

Résumé: Les corticoïdes ont, au cours des dernières années, trouvé une application de plus en plus étendue également en pédiatrie. Ce fait rend souhaitable, à certains intervalles, un bref aperçu rétrospectif et perspectif de la possibilité de semblable thérapeutique. Dans le présent travail, l'auteur rapporte au sujet de l'application des glucocorticoïdes en pédiatrie. Il s'agit là avant tout de dégager des indications sûres quant à l'administration utile des corticoïdes. En se plaçant à ce point de vue, l'auteur distingue des indications absolues, limitées et discutables. Outre la thérapeutique substitutive proprement dite, qui ne joue, numériquement,, qu'un rôle secondaire, l'auteur discute des tableaux pathologiques, où peuvent être mis à profit avec succès les effets pharmaco-dynamiques les plus divers des corticoïdes. Des groupes importants d'affections, telles que par exemple les maladies infectieuses, les affections rhumatismales, les hémopathies, les néphropathies, les affections allergiques, les dermatoses, la tuberculose et une série d'autres états pathologiques sont discutés séparément. En même temps est donné un tableau posologique des produits thérapeutiques les plus importants. L'auteur traite également de façon plus approfondie les effets indésirables et les contre-indications possibles. A base de ce travail se trouvent des études bibliographiques très étendues et les enseignements issus de l'expérience personnelle de l'auteur.

Die Kortikoide haben in den letzten Jahren eine immer umfassendere Anwendung gefunden. Ihr Indikationsgebiet wird von keinem anderen Medikament auch nur im entferntesten erreicht. Laufend werden immer neue Kortikoide in die Behandlung eingeführt. Diese Tatsachen machen es wünschenswert, in Abständen einen kurzen Rück- und Ausblick über die Möglichkeit einer solchen Therapie zu geben, zumal gerade die Kortikoide häufig nichtindiziert verabfolgt werden.

Es soll hier die Rede ausschließlich von Steroidverbindungen sein, die zur Gruppe der sog. G l u k o k o r t i k o i d e gehören. Der Grund-

effekt dieser Stoffe ist die Glukoneogenese, d. h. die Neubildung von Glukose aus niedrig-molekularen Kohlenwasserstoff-Fragmenten. Die meisten physiologischen und pharmakologischen Wirkungen der Kortikoide lassen sich hieraus ableiten. Während aber der glukokortikoide Effekt im allgemeinen weniger erwünscht ist, machen wir uns andere Eigenschaften dieser Medikamente in therapeutischer Hinsicht bevorzugt zunutze. Vor allem erweist sich die antiphlogistische Wirkung bei vielen Krankheiten als sehr zweckmäßig. Sie kommt durch eine Hemmung der Bildung von Fibrozyten und kollagenen Fasern zustande. Auch wird die Vaskularisation gebremst und die Kapillardurchlässigkeit vermindert. Eine weitere Bedeutung besitzen die Kortikoide durch ihren antitoxischen und antiallergischen Effekt sowie durch die Anregung bestimmter Zellformen des hämatopoetischen Systems. Bei den einzelnen Krankheiten stehen die besonderen Wirkungen der Kortikoide verschieden stark im Vordergrund (s. Tab. 1). Nicht selten wird ferner das Allgemeinbefinden stimuliert,

Tabelle 1

Besondere Wirkung der Kortikoide bei den verschiedensten Krankheiten.

Substitutionstherapie

Adrenogenitales Syndrom
Schockzustände
Verbrühung, Verbrennung
Septische Prozesse
Azetonämisches Erbrechen
Schwere Infektion
*Addison*sche Krankheit

Antitoxisch

Pneumonien verschiedener Genese, insbesondere abszedierende Pneumonien
Peritonitis
Staphylokokkenenteritis
Sepsis
Toxikose
Spastische Bronchitis, Bronchiolitis
Pseudokrupp
Menigokokkensepsis
Typhus, Ruhr
Hepatitis
Coma hepaticum

Antiphlogistisch

Pneumonien verschiedener Genese, insbesondere abszedierende Pneumonien
Peritonitis
Staphylokokkenenteritis
Sepsis
Enzephalitis
Meningitis verschiedener Genese
Verätzung der Speiseröhre
Perikarditis
Pseudokrupp
Rheumatischer Formenkreis
Tuberkulose
Colitis ulcerosa

Antiallergisch

Morbus *Werlhof*
Schönlein-Henoch
Erworbene hämolytische Anämien
Asthma bronchiale
Spastische Bronchitis, Bronchiolitis
Anaphylaktischer Schock
Ekzem
Arzneimittelallergie
Periarteriitis nodosa
Heufieber
Rheumatischer Formenkreis
Enzephalitis

Effekt auf das hämopoetische System

Thrombopenie verschiedener Genese
Schönlein-Henoch
Erworbene hämolytische Anämien
Leukämie
Bluttransfusionen
Methämoglobinämie

Unklarer Effekt

BNS-Krämpfe
Nephrose, genuine
Hypoglykämie, idiopathische
Sklerem und Sklerödem

was mit einer Steigerung des Appetits und Euphorie vergesellschaftet sein kann. Diese günstigen Seiten der Kortikoide müssen wir mit einer Reihe unerwünschter Nebenwirkungen bezahlen, die bei den einzelnen Präparaten verschieden große Bedeutung besitzen. Die wesentlichsten **günstigen und ungünstigen Effekte** sind in Tab. 2 aufgeführt.

Zahlreiche Verbindungen unterschiedlicher chemischer Zusammensetzungen stehen uns zur Verfügung. Von diesen Medikamenten werden die älteren Präparate wie ACTH und Cortison heute nur noch vereinzelt angewandt. Lediglich das Hydrocortison hat für die intraartikuläre Therapie von Gelenkprozessen eine gewisse Bedeutung behalten. Im übrigen arbeitet man jetzt meist mit Prednison und Prednisolon, in letzter Zeit auch mit Triamcinolon und Dexamethason. — Gewisse Nachteile haften allen Präparaten an, obwohl es gelungen ist, die ungünstigen Wirkungen zugunsten der erwünschten Effekte zurückzudrängen. Beim Vergleich der einzelnen Kortikoide untereinander erkennt man in der zeitlichen Reihenfolge der Entwicklung zunehmende Fortschritte. So konnten Natriumretention und Ödemneigung durch Einführung von Prednison und Prednisolon vermieden werden. Triamcinolon und Dexamethason erbrachten eine Steigerung des antiphlogistischen Effekts sowie eine verstärkte diuretische Wirkung; dabei kommt es nicht mehr zur Kaliumausscheidung. Auch soll bei dem letztgenannten Präparat die Gefahr einer Ulkusentwicklung geringer sein und keine Beeinflussung von Blutdruck und Kreislauf eintreten. Immerhin hat auch das Dexamethason noch seine Nachteile, da außer einer verstärkten Nebennierenrindenatrophie bei längerer Benutzung der Ca- und P-Spiegel absinken kann und ein kataboler Effekt auf den Eiweißstoffwechsel festzustellen ist. Inwieweit das Dexamethason klinisch gegenüber Prednison und Triamcinolon einen wesentlichen Fortschritt darstellt, kann noch nicht sicher abgeschätzt werden (1, 2, 3).

Es soll versucht werden (vor allem für das Gebiet der Pädiatrie), die wesentlichsten, sinnvoll mit Kortikoiden zu behandelnden Krankheitsbilder zusammenzustellen. Dabei wird allerdings noch manche Frage offen bleiben müssen; ein Entscheid, ob die Kortikoide in dem einen oder anderen Fall wirklich als zweckmäßig zu bezeichnen sind, kann im Augenblick nicht immer gefällt werden.

Was den eigentlichen **Substitutionseffekt** der Kortikoide anbelangt, so machen wir ihn uns bei verschiedenen krankhaften Zuständen zunutze. Hier wären vor allem das adrenogenitale Syndrom, die *Addison*sche Krankheit sowie septische Prozesse der Nebennierenrinde, wie wir sie beim *Waterhouse-Friederichsen*-Syndrom sehen, zu nennen. Alle drei Krankheitsbilder spielen aber zahlenmäßig nur eine untergeordnete Rolle. Am häufigsten sieht man im Kindesalter noch das *Waterhouse-Friderichsen*-Syndrom. Das früher fast stets tödlich endende Krankheitsbild hat jetzt bei sofort einsetzender gezielter Therapie eine wesentlich bessere Prognose (4, 5, 6). Handelt es sich um sehr schwere Krankheitsfälle, wie dies bei septischen Nebennierenrindenprozessen der Fall ist, so stellt eine parenterale Kortikoidtherapie, wie sie mit den verschiedensten Prednisolonpräparaten durchaus möglich ist, einen besonderen Vorteil dar (7). Die Dosierung beträgt dabei je nach Alter des Kindes 10—25 mg i.v., eine Dosis, die u. U. mehrmals täglich verabfolgt werden kann. Gleichzeitig beginnt man mit einer peroralen Gabe. Beim adrenogenitalen Syndrom ist die notwendige Kortikoidmenge von der jeweiligen Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin abhängig, die normalisiert werden muß. Dabei soll das Medikament wegen des Ansteigens der Nebennierenrindenaktivität während der Nacht, kurz vor dem Zubettgehen verabreicht werden (8). Die Behandlung muß über die Pubertät hinaus fortgeführt werden.

Wesentlich häufiger als echte Nebennierenrindeninsuffizienzen sind vorübergehende Erschöpfungszustände dieses Organs. Wir sehen sie vor allem bei **Schockzuständen, Vergif-**

Tabelle 2

Günstige und ungünstige Effekte bei Kortikoiden sowie Kontraindikationen

	Günstiger Effekt	Ungünstiger Effekt	Kontraindikationen
Allgemeinbefinden:	Stimulierung des Allgemeinbefindens Steigerung des Appetits Euphorie	Psychosen Verminderte Reaktionen mit Verschleierung der Symptome	Psychosen
Abwehrvorgänge:	Antitoxischer Effekt Antiallergischer Effekt	Verminderung des zellulären und hormonalen Schutzmechanismus Infektanfälligkeit Neigung zu eitrigen Prozessen	Bei Infektionen stets mit zweckentsprechender Chemo- oder Antibiotikatherapie
Gewebe:	Entzündungshemmung Proliferationshemmung		
Endokrines System:	Substitution der NNR Abbremsung NNR-Hyperplasie (adrenogenitales Syndrom)	NNR-Atrophie Hypothyreose (kortikogener Pseudo-*Cushing*) Störung der Menstruation	*Cushing*-Syndrom
Stoffwechsel:	Antiödematöser Effekt (vor allem Prednison-Prednisolon) Normalisierung des Serumeiweißes und der Senkung	Glukokortikoider Effekt Mineralkortikoider Effekt Na- und Cl-Retention K-Ausscheidung Kalziumstoffwechsel-Effekt Evtl. negative Stickstoffbilanz Muskelatrophie Osteoporose Diabetes mellitus	Muskeldystrophie, progressive Diabetes mellitus (relativ) Osteoporose stärkeren Grades
Blut- und Gefäßsystem:	Stimulation von Erythrozyten Leukozyten Thrombozyten Retikulozyten Hämoglobin Hemmung von Eosinophilen Lymphozyten unreifen Formen Gefäßabdichtung Erhöhung der Gefäßsensibilität	Verstärkte Blutgerinnung Blutdrucksteigerung	Hypertension (relativ)
Nervensystem:		Vasomotorische Erscheinungen mit Herzklopfen Schlaflosigkeit, Unruhe, Nervosität, Schwitzen, Krämpfe	
Magen-Darm-Kanal:		Hyperazidität Ulzera	Ulzera des Magen-Darm-Traktes außer Colitis ulcerosa
Haut:		Urtikaria Akne Hirsutismus	

tungen, schweren Infektionen, Operationen und **azetonämischem Erbrechen.** Auch hier wird man am besten zunächst intravenös Kortikoide ansetzen, um eine Sofortwirkung zu erzielen. Die gleichzeitig damit einzuleitende perorale Therapie kann in den meisten Fällen ziemlich rasch wieder abgebaut werden. Namentlich auf die hierdurch bedingte wesentlich verbesserte Prognose von **Verbrühungen, Verbrennungen und Verätzungen der Speiseröhre** sei hingewiesen (9, 10). Schnelles Nachlassen der Schmerzen, Verschwinden toxischer Symptome, Hemmungen stärkerer Granulation und Narbenbildung müssen außer der Substitution hervorgehoben werden (11). Auf diese Art behandelt, konnten 19 Kinder mit Speiseröhrenverätzungen ohne spätere Stenose zur Ausheilung gebracht werden (12). Bei schweren Verbrennungen machen sich durch die Kortikoide außer der Behebung des Schocks noch die rasche Normalisierung der oft pathologischen Alkalireserve und eine bessere Heilung mit zarterer Narbenbildung günstig bemerkbar (13). Ebenso werden Nebennierenrindenpräparate zur Behandlung von Vitamin D-Vergiftungen empfohlen (14, 15).

Infektionskrankheiten erfordern des häufigeren nach unseren heutigen Anschauungen Kortikoide (16, 17). Teilweise handelt es sich wiederum um den schon erwähnten Substitutionseffekt infolge Nebennierenrindenerschöpfung, namentlich bei sehr schweren Infektionen, teilweise um die Ausnutzung der pharmako-dynamischen Wirkung dieser Medikamente, die sowohl antitoxisch wie antiphlogistisch sein kann. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der kindliche Organismus mehr zu überschießenden Reaktionen neigt als der Erwachsene. Auch ist die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, namentlich im Säuglingsalter, besonders während Infektionskrankheiten groß, weshalb die Indikation zu einer Kortikoidbehandlung

Tabelle 3

Dosierung der wichtigsten Kortikoide für das Kindesalter.

Präparat	Dosierung
ACTH wasserlöslich	4—2 E/kg Gew. in 3—6 Einzeldosen tägl.
ACTH Depot	3—2 E/kg Gew. in 1—2 Einzeldosen tägl.
ACTH Dauertropf	15 E wasserlösliches ACTH auf 100—200 ccm 5%ige Glukose
Cortison	5—3 mg/kg Gew. in 3—6 Einzeldosen tägl.
i.m.	5—3 mg/kg Gew. in 1—2 Einzeldosen tägl.
Cortisol (Hydrocortison)	3—2 mg/kg Gew. in 4—6 Einzeldosen tägl.
Cortisol-Dauertropf	100 mg auf 500 ccm 5%ige Glukose
Prednison und Prednisolon	2—1 mg/kg Gew. in 4 Einzeldosen tägl. am besten nach dem Essen. Langsamer Abbau erforderlich. Dosis kann bei akuten Zuständen auch erhöht werden. Es gibt wasserlösliche Prednisolon-Ester, wie Scherisolon und Solu-Decortin H, die sowohl i.v. wie i.m. wie i.th. gut verträglich sind. Dosierung: siehe Text.
Triamcinolon	Dosierung etwas niedriger als Prednison. 1,5 —0,75 mg/kg Gew. in 3 Einzeldosen tägl.
Dexamethason	0,25—0,15 mg/kg Gew. in 3 Einzeldosen tägl.

bei jungen Kindern großzügig zu stellen ist. Nicht selten können Chemotherapie und Antibiotika nicht voll wirksam werden, weil eine starke Toxinwirkung des Erregers zu schweren Allgemeinschädigungen führt oder die entzündliche Reaktion einen hyperergischen Zustand gefährlichen Ausmaßes erreicht (8). Es gibt kaum eine Infektionskrankheit, für die die Kortikoide nicht schon einmal empfohlen worden sind. Dennoch erscheint es wünschenswert, gewisse Einschränkungen zu machen. Wir können bei unseren sonstigen Möglichkeiten wie Chemotherapeutika und Antibiotika in vielen Fällen auf eine zusätzliche Kortikoidbehandlung verzichten. Dies gilt vor allem für die üblichen, ohne Besonderheiten verlaufenden kindlichen Infektionen. Dennoch bestehen gewisse Indikationen, die einmal durch die Schwere der Krankheit geboten werden, zum anderen bestimmte infektiöse Krankheitsbilder umfassen, bei denen eindeutige rasche und auffällig günstige Wirkungen erzielt werden können. Während sich nur bei sehr akuten Krankheitsformen eine parenterale Kortikoidgabe empfiehlt, kommt man sonst mit oraler Medikation aus. Erwähnt sei u. a. der Typhus, bei dessen Behandlung die Kortikoide einen festen Platz einnehmen. Zahlreiche Autoren berichten über sehr günstige Ergebnisse wobei immer wieder auf den schnellen Rückgang des Fiebers, die rasche Hebung des Allgemeinzustandes, oft auch das Sistieren der Durchfälle und des Erbrechens sowie auf die Besserung der Kreislaufverhältnisse hingewiesen wird (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25). Selbstverständlich muß gleichzeitig eine antibiotische Therapie, am besten mit Chloramphenicol erfolgen. Bei einem solchen Vorgehen kann man eindrucksvolle Ergebnisse erzielen. Möglicherweise wird auch die Rezidivhäufigkeit hierdurch gemindert. Im Kindesalter verläuft allerdings der Typhus häufig sehr leicht, so daß man seine Entscheidung nicht generell, sondern von Fall zu Fall treffen sollte.

Ein zweites infektiöses Krankheitsgeschehen, bei dem man vor allem im Hinblick auf die Vermeidung möglicher Spätschäden nicht mehr auf die Kortikoide verzichten möchte, stellt die eitrige Meningitis verschiedenster Ätiologie dar. Sowohl bei der häufigen Meningokokkenmeningitis wie den selteren Formen von Staphylokokken- und Kolimeningitiden haben sich die Ergebnisse durch die Kortikoide deutlich verbessern lassen (26, 27, 28). Vor allem erweist sich außer der oralen evtl. auch eine intrathekale Kortikoidgabe als sehr nützlich. So wird nicht nur die Gefahr einer mechanischen Blockbildung in den Liquorräumen durch Unterdrückung des entzündlichen Exsudates und des Granulationsgewebes vermindert, sondern es läßt sich auch die Narbenbildung verringern. Letzteres ist namentlich zur Verhinderung neurologischer Defekte von Bedeutung. Nicht selten werden ferner auf diese Art und Weise komatöse Zustände im Gefolge der Meningitis günstig beeinflußt (7). Die Dosierung beträgt für Säuglinge 10 mg, für Kleinkinder 15 mg, für ältere Kinder 20—25 mg. Präparate wie Scherisolon und Solu-Decortin H haben sich dabei besonders bewährt (7, 29).

Immer wieder wird auf den guten Erfolg einer zusätzlichen Kortikoidtherapie bei septischen Krankheitsbildern hingewiesen (30). Auch eitrige Perikarditiden lassen sich u. U. günstig durch lokale Injektionen in den Herzbeutel beeinflussen (31). Manche Autoren allerdings fürchten die Nebennierenrindenpräparate wegen einer Neigung, eitrige Prozesse zu stimulieren, doch dürfte diese Gefahr bei gleichzeitiger Antibiotikagabe zu beherrschen sein.

Die Aussichten schwerer Diphtheriefälle haben sich seit Einführung der Kortikoide deutlich gebessert. Dies gilt sowohl für die maligne Diphtherie mit ihrer im Vordergrund stehenden Herz-Kreislaufbeteiligung wie auch für die diphtherische Kehlkopfstenose, bei der die Kortikoide u. U. eine sonst notwendige Tracheotomie abwenden können (32, 33). Ausgezeichnete Erfolge sieht man auch beim Krankheitsbild des Pseudokrupp. Unbedingt sollte vor einem eventuellen Luftröhrenschnitt, wenn die Situation es einigermaßen zuläßt, eine parenterale Kortikoidgabe angewandt werden.

Bei Fällen von Keuchhusten- und Masernenzephalose kann zumindest der Versuch einer Kortikoidbehandlung gemacht werden. Einige Autoren sahen schlagartige Besserung. Dabei sollen bemerkenswerterweise vor allem keine Restschäden bestehen bleiben (34, 35). Nach eigenen Erfahrungen muß allerdings vor zu großem Optimismus gewarnt werden. Immerhin hat man manchmal den Eindruck einer günstigen Wirkung, und Nachteiliges haben wir durch die Behandlung nie beobachtet.

Bei den üblichen Pneumonien wird man im Kindesalter meist keinerlei Veranlassung haben, Kortikoide zu benutzen. Eine Ausnahme machen lediglich Frühgeborene mit schweren Bronchopneumonien (36), interstitielle Pneumonien (8), abszedierende Pneumonien mit ihrem oft rasanten Verlauf (37, 38, 39) sowie Bronchiolitisfälle mit bronchopneumonischen Herden (40).

Es ist von den verschiedensten Autoren versucht worden, die Kortikoide bei der in Deutschland so häufigen infektiösen Hepatitis einzusetzen (41, 42, 43, 45, 46, 47). Auch das Coma hepaticum und Zirrhosefälle sollen sich günstig durch Kortikoide beeinflussen lassen (48, 49). Dabei kommt der Wirkungsmechanismus u. a. vermutlich durch Unterdrückung mesenchymaler Reaktionen und Verhütung bindegewebiger Proliferationen mit verringerter Zirrhosegefahr zustande. Die Kortikoidtherapie empfiehlt sich aber nur für schwerer verlaufende Fälle mit erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und einer stärkeren Erhöhung des Bilirubinspiegels.

Umstrittener sind die Erfolge bei anderen Viruserkrankungen. Teilweise werden günstige Ergebnisse, teilweise Versager

berichtet. So wurde bei der infektiösen Mononukleose eine gute Wirkung der Kortikoide gesehen (50, 51, 52, 53). Vor allem wird ein rascher kritischer Temperaturabfall und ein Rückgang der Lymphknotenschwellungen angegeben, während das Blutbild unbeeinflußt bleiben soll. Auch verschiedene durch Viren hervorgerufene Enzephalitiden können u. U. rasch und endgültig einer Besserung zugeführt werden (54, 55, 56, 57). Vielleicht geht die Wirkung über die Beeinflussung neuroallergischer Faktoren vor sich. Problematischer dagegen wird die Kortikoidtherapie der Poliomyelitis angesehen (58, 59). Hier fürchtet man, daß die Kortikoide die Vermehrung des Virus begünstigen könnten. Andererseits aber spielt gerade bei dieser Krankheit das Ödem im ZNS eine besondere Rolle. Von diesem Gesichtspunkt aus gibt es auch Befürworter der Kortikoide, die in schwersten akuten Fällen mit enzephalitischer und bulbärer Poliomyelitis versuchen wollen, durch intrathekale Injektionen die krankhaften entzündlichen Erscheinungen zum Abklingen zu bringen (60). Seröse, virusbedingte lymphozytäre Meningitiden lassen sich manchmal durch Prednison schneller als üblich zum Rückgang bringen.

Bei verschiedenen Krankheiten des ZNS konnten in letzter Zeit nicht erwartete Erfolge mit den Kortikoiden erzielt werden. So sind besonders interessant günstige therapeutische Erfahrungen bei **Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfen** (61, 62, 63, 64). In den meisten Fällen war ACTH verwandt worden. Einzelne der Patienten sprachen aus ungeklärten Gründen auf die Behandlung nicht an, ließen sich aber durch andere Kortikoidpräparate beeinflussen, teilweise jedoch erwiesen sie sich auch diesen Mitteln gegenüber als refraktär. Wir selbst sahen bei zwei Kindern ein promptes Verschwinden der BNS-Krämpfe schon kurz nach Einleitung einer ACTH-Therapie. Dabei blieben die EEG-Veränderungen nach Absetzen der Medikamente und weiterem Sistieren der Anfälle bestehen. Das eine der Kinder bekam 6 Wochen nach Beendigung der ACTH-Behandlung ein leichtes Rezidiv. Dieses konnte dann mit Prednison schnell gestoppt werden. Die **Polyradikulitis** *Guillain-Barré* gehört weiterhin zu der Gruppe von nervalen Erkrankungen, die sich zur Kortikoidtherapie eignen (65, 66). Wegen ihrer stressdämpfenden Wirkung sind die Kortikoide ferner bei **schweren Schädeltraumen** zu empfehlen (67). Dabei muß eine solche Therapie möglichst früh nach Einsetzen des Schädeltraumas beginnen. Bei **idiopathischer Fazialisparese** soll sich durch eine längere Kortikoidtherapie bei manchen Fällen ein operativer Eingriff vermeiden lassen (11). Degenerative Erkrankungen, wie z. B. Muskeldystrophien, eignen sich nicht, wenn überhaupt, kann nur eine subjektive Besserung erzielt werden (68).

Eine weitere Krankheitsgruppe, bei deren Behandlung die Kortikoide besondere Bedeutung erlangt haben, sind die **Krankheiten des rheumatischen Formenkreises.** Bei den akuten Fällen des rheumatischen Fiebers handelt es sich in erster Linie um die Möglichkeit, auf diese Art und Weise bleibende Herzschäden zu verhindern. Man vermutet aber, daß die Kortikoide auch sonst günstige Wirkungen auf die Blutsenkung, die Gelenkschmerzen und das Fieber ausüben. Während im Anfang der Kortikoidära, namentlich als die Therapie noch mit ACTH und Cortison durchgeführt wurde, eine Reihe von Autoren (69, 70, 71, 72) keine sicheren Erfolge sah, hat sich in den letzten Jahren die Ansicht über die Bedeutung einer derartigen Behandlung ziemlich einheitlich gewandelt. Heute halten die meisten Verfasser (73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89) eine rechtzeitige Kortikoidtherapie zur Vermeidung bleibender Herzfehler für sehr wesentlich. Während alte Narben von früheren Schäden nicht mehr verändert werden können, gelingt es, frische entzündliche Vorgänge ohne wesentliche Vernarbung zum Rückgang zu bringen. Größere Versuchsreihen ergaben bei den hormonell Behandelten 4% Vitien, während in der Kontrollgruppe 60% Herzfehler auftraten (86). Voraussetzung hierzu ist jedoch ein möglichst frühzeitiger Beginn der Therapie. Bei Fällen von chronischem Rheumatismus besitzen die Kortikoide vor allem für die schmerzfreie Mobilisierung der Gelenke eine wesentliche Bedeutung.

Als wesentlichste Indikationen können für den rheumatischen Formenkreis gelten: 1. Die akute schwere Pankarditis, 2. das kachektische Stadium des chronischen Rheumatismus, 3. das frische rheumatische Fieber, 4. die Subsepsis allergica *Wissler*, 5. der Morbus *Still* in seiner akuten Phase, 6. rheumatische Augenkomplikationen (86). Von einigen Autoren werden Kortikoide auch für die Behandlung der **Chorea minor** empfohlen (90, 91). Sie sollen manchmal dramatisch schon nach 24—36 Std. eine schlagartige Besserung hervorrufen können. Andere Verfasser wieder sahen keine Beeinflussung des Krankheitsbildes (83). Wir selbst möchten die Benutzung der Nebennierenrindenpräparate bei der Chorea von dem jeweiligen Herzbefund abhängig machen. Verläuft das Krankheitsbild ohne Herzbeteiligung, erscheint uns bei unseren heutigen Möglichkeiten (Schlaftherapie) ein Einsatz der Kortikoide nicht erforderlich.

Für die Dosierung werden zwei Wege empfohlen: einmal der Beginn mit kleinen Dosen, die bis zur Wirksamkeit gesteigert werden (92, 93), oder aber der Anfang mit einer hohen Dosierung, die dann allmählich wieder abgebaut wird (94). Das letztere Vorgehen erscheint uns als das geeignetere, zumal es darauf ankommt, möglichst rasch ohne langes Abtasten einen Erfolg zu erzielen. Auch darf die Kortikoidtherapie nicht zu früh wieder abgebrochen werden. Man wird sie auf alle Fälle mindestens 6 Wochen durchführen. Im übrigen sollte die Beendigung von dem jeweiligen Zustand des Herzens abhängig gemacht werden. Ein langsames Ausschleichen empfiehlt sich. Bei der Polyarthritis chronica muß man nach Ermittlung der eben noch wirksamen Dosis die Kortikoide über lange Zeit verabfolgen. In einzelnen Fällen, namentlich bei stärkeren Gelenkergüssen, sind auch intraartikuläre Injektionen von Cortisol gut wirksam. Zur Rezidivprophylaxe können Kortikoide leider nicht verwandt werden, da sie auf neu hinzukommende Infekte eher einen begünstigenden als abbremsenden Einfluß besitzen.

Was die Therapie der **genuinen Nephrose** anbelangt, so ist man mit wenigen Ausnahmen (95, 96) von einer günstigen Wirkung der Kortikoide überzeugt (97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116). Voraussetzung ist allerdings, daß es sich um Fälle echter Nephrose handelt, da Nephritiden mit nephrotischem Einschlag weniger gut auf ein solches Vorgehen antworten. Besonders, wenn eine Hypertension und herabgesetzte Nierenfunktion vorhanden sind, kann es sogar zu ungünstigen Beeinflussungen des Krankheitsbildes kommen. Die Frage des Erfolgs der Kortikoidbehandlung hängt vermutlich mit dem jeweiligen pathologischen Zustandsbild zusammen. Mittels renaler Biopsien konnte nachgewiesen werden, daß Patienten, die nur eine geringfügige Verdickung der Basalmembran der Glomeruli aufwiesen, gut auf Kortikoide reagierten. Waren aber die Glomeruli schon hyalinisiert, so vertrugen die Patienten entweder die Kortikoidtherapie nicht, oder die Symptome blieben bestehen (116).

Die Behandlung soll nur so lange täglich durchgeführt werden, wie deutliche Eiweißausscheidungen nachweisbar sind. Kommt es zur Ausschwemmung der Ödeme, kann mit einer gewissen Reduzierung der Dosis begonnen werden. Ein weiterer Abbau kann erfolgen, wenn die Albuminurie einwandfrei zurückgegangen ist. Keinesfalls aber darf man die Therapie, wenn man die Erhaltungsdosis ausgetestet hat, zu früh beenden. Meist müssen die Kortikoide 6—9 Monate gegeben werden, allerdings diskontinuierlich, d. h. 3 Tage hintereinander Kortikoidgaben und 4 Tage anschließend Pause. Dexamethasonpräparate sollen im übrigen wegen ihrer gesteigerten katabolen Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel die Albuminurie der Nephrotiker geringer beeinflussen als z. B. Prednison (117).

Nephritiden mit nephrotischem Einschlag werden trotz des oben Gesagten meistens den Versuch einer Kortikoidtherapie herausfordern. Die Ergebnisse sind allerdings, wie schon erwähnt, oft weniger befriedigend, manchmal kommt es sogar zur Verschlechterung (95, 107).

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. L. Weingärtner, Univ.-Kinderklinik, Halle/Saale, Leninstr. 17a.

DK 616 - 053.2 - 085.361.45

Aus dem Städt. med. Krankenhaus Freising (Chefarzt: Dr. med. habil. *Hans Bauer*)

Prednison in Fällen schwer beeinflußbarer paroxysmaler Tachykardie

von H. BAUER und M. HUBER

Zusammenfassung: Eine extrasystolische Kammertachykardie war 12 Tage durch Digitalis, Novocamid und Chinidin nicht zu beeinflussen. Prednisolon stellte den Sinusrhythmus wieder her. Wahrscheinlich war die paroxysmale Tachykardie hier durch eine Karditis bedingt. Die prompte Wirkung von Prednison bei einer supraventrikulären Tachykardie von 184 läßt daran denken, daß bei manchen Tachykardien toxische Stoffwechselprodukte entstehen, die ihrerseits die Rückkehr zum normalen Sinusrhythmus verhindern. Prednison kann wahrscheinlich ähnlich wie bei entzündlich bedingten Rhythmusstörungen die Wiederherstellung des Sinusrhythmus begünstigen. Ein Versuch mit 25—50 mg Prednison kann empfohlen werden, wenn Digitalis, Novocamid und Chinidin in üblicher Dosierung eine paroxysmale Tachykardie nicht beenden.

Summary: A case of extracystolic chamber tachycardia could not be influenced by digitalis, novocamide, and chinidine over a period of twelve days. Prednisolon restored the sinus rhythm. The paroxysmal tachycardia was probably caused in this case by a carditis. The prompt effect of prednisone in supraventricular tachycardia of 184 suggests that in some cases of tachycardia toxic metabolism products are formed which, in turn, prevent a return to normal sinus rhythm. Prednisone is probably capable of favoring the restoration of sinus rhythm in the same way as in rhythm disorders caused by inflammation. A test with 25-50 mg prednisone can be recommended if the usual doses of digitalis, novocamide and chinidin do not terminate a paroxysmal tachycardia.

Résumé: Une tachycardie ventriculaire extrasystolique ne put être influencée par 12 jours d'administration de digitale, de Novocamide et de quinidine. Le prednisolon rétablit le rythme sinusal. La tachycardie paroxystique était, dans ce cas, vraisemblablement conditionnée par une cardite. L'action prompte exercée par le prednison dans le cas d'une tachycardie supraventriculaire de 184 amène à penser que, dans mainte tachycardie, il se forme des produits toxiques de métabalisme qui, de leur côté, empêchent le retour au rythme sinusal normal. Il est probable que le prednoson, comme dans le cas de troubles du rythme d'origine inflammatoire, peut favoriser le rétablissement du rythme sinusal. Un essai avec de 25 à 50 mgr. de prednison peut être recommandé quand la digitale, le Novocamide et la quinidine à raison de doses habituelles ne mettent pas fin à une tachycardie paroxystique.

Zur Behandlung der Anfälle von paroxysmaler Tachykardie werden seit langem Digitalis und Chinidin verwendet und seit einigen Jahren Novocamid. Daß man vor allem die Grundkrankheit behandelt (die Herzinsuffizienz, die gesteigerte vegetative Erregbarkeit oder den Herzinfarkt) ist selbstverständlich.

Es gibt aber immer wieder Fälle, in denen weder Injektionen von Cedilanid noch größere Gaben von Chinidin noch Novocamid den Anfall unterbrechen. Das ist besonders mißlich, wenn es sich um eine extrasystolische Tachykardie handelt, die ja meist bei einem geschädigten Herz vorkommt. Wir haben bei einem solchen Kranken Prednison gegeben in der Annahme, daß es sich um einen myokarditischen Schub handelt. Danach wurde die Frequenz normal. — In den folgenden Jahren hatten wir in anderen Fällen von Tachykardie, in denen die klassischen Präparate nichts geholfen hatten, mit intravenösen Prednisoninjektionen den gleichen Erfolg. Da Prednison in der angewendeten Dosierung nicht schadet und die Gefahr einer toxischen Wirkung fehlt, die bei großen Gaben von Chinidin und Digitalis immerhin besteht, sei über zwei der behandelten Fälle kurz berichtet:

Pat. *H.*, 62 J. alt, hatte schon 1946 Anfälle von Herzjagen, die damals auf Chinidin verschwanden. Er konnte danach seine schwere landwirtschaftliche Arbeit wieder in vollem Umfang leisten. Am 4. 11. 1956 kam er zur Krankenhausaufnahme. Tags zuvor war es ihm bei der Arbeit übel und schwindlig geworden, so daß er sich hinsetzte. Bei der Untersuchung waren die Herztöne rein. Das Herz war bei der Durchleuchtung fingerbreit nach rechts und links verbreitert. RR 90/70. Das Ekg zeigte eine rechtsventrikuläre extrasystolische Kammertachykardie von 196. QRS- 0,12. T gegensinnig zur Hauptschwankung. Blutsenkung 20/40. Die Leber überragte um 2 Querfinger den Rippenbogen. Die Temperaturen waren zunächst subfebril und bewegten sich dann um 38°. Pat. erhielt zunächst Strophanthin bis $^1/_2$ mg

im Tag und Novocamid 1 g. Da die Frequenz hochblieb, wurden 3 ccm Digipurat intravenös verabreicht, an anderen Tagen bis zu 0,75 mg Digitoxin, ferner Chinidin teilweise am gleichen Tag wie Digitalis bis zu 1,6 g täglich.

Während wir das leichte Fieber und die RG über den Unterfeldern zunächst auf eine Stauungsbronchitis zurückgeführt hatten, nahmen wir später an, daß es sich um eine Myokarditis handelt. Gelenkschmerzen oder ein früherer Gelenkrheumatismus wurden allerdings nicht angegeben. Der Pat. erhielt nun 1 Mill. i. E. Penicillin und 1,8 g Pyramidon täglich. Da sich zwar die Temperaturen normalisierten, die Frequenz aber um 190 blieb, wurden statt Pyramidon 40 mg Deltacortril verabreicht. Am folgenden Tage, am 17. 11. 1956, fand sich ein Sinusrhythmus von 56. PQ auf 0,24 verlängert. QRS-0,10. T in I abgeflacht bei niedrigem R, T in II und III flach bei tiefem S. Es bestand demnach eine Linkshypertrophie mit Myokardschädigung bzw. Durchblutungsstörung und verlängerter Überleitungszeit, aber kein Anhalt für einen durchgemachten Infarkt. Etwa 4 Wochen später, am 15. 12. 1956, wurde der Pat. mit leichten Insuffizienzerscheinungen und einer Senkung von 5/11 entlassen.

Vom 16. 3. bis 4. 5. 1957 war der Pat. in stationärer Behandlung wegen einer schweren Hepatitis. Im Ekg Linkshypertrophie, zeitweilig Bigeminus mit polytopen ventrikulären Extrasystolen. Wenige Tage nach der Entlassung kam er nach einer geringfügigen Anstrengung am 9. 5. 1957 in schlechtem Zustand und mit einer extrasystolischen Tachykardie von 200. Auf Cedilanid 0,8 mg änderte sich nichts, ebensowenig auf Novocamid 0,8 g. Erst als er 30 mg Decortin erhielt, ging die Frequenz auf 52 zurück. Der Blutdruck stieg von 90/65 bei der Aufnahme auf 125/70 an. Die Senkung ging von 15/35 bei der Entlassung am 24. 5. 1957 auf 4/8 zurück.

Pat. *M.*, 48 J. alte Geschäftsfrau, hatte erstmals 1944 Herzklopfen, das nach 5 Min. aufhörte. Da es sich bei Anstrengungen und Aufregungen wiederholte, wurde 1955 der Kropf entfernt. Danach keine Besserung. Nach der Gallenblasenoperation 1957 wurde das Herzklopfen eher häufiger, dauerte aber höchstens 1 Stunde. Heute hörte das Herzklopfen nach 12 Stunden nicht auf. Sie hatte Angst, Übelkeit und einen Druck in der Brust. Schließlich wies sie der Arzt am 5. 12. 1958 ins Krankenhaus ein.

Bei der Untersuchung war das Herz von normaler Form und Größe. Es fand sich eine Tachykardie von 184, die wohl vom unteren Teil des AV-Knotens ausging, da man in II im ST eine P-Zacke sieht. 10 Min. nach 25 mg Prednisolon intravenös hatte die Pat. einen Sinusrhythmus von 110. PQ-0,14, QRS- 0,06. Die Abflachung von T in den Extremitätenabl. und in V_5 und V_6 ist wohl noch eine Folge der verminderten koronaren Durchblutung während der Tachykardie. Die Pat. erholte sich schnell. Der Blutdruck, der während des Anfalls 110/100 betragen hatte, war nun 120/80.

Am 7. 6. 1959 kam die Frau nach einer Zeit völligen Wohlbefindens wieder mit supraventrikulärer Tachykardie von 180. Sie erhielt 25 mg Decortin intravenös und die gleiche Menge intramuskulär und dazu Dominal forte, da sie unruhig und ängstlich war. Innerhalb einer Stunde ging die Frequenz auf 120 herunter und hielt sich am folgenden Tag um 70. Das Ekg zeigte noch eine leichte ST-Senkung in I und eine Abflachung von T in II. Die Blutsenkung war mit 8/17 noch innerhalb der Norm, das Blutbild unauffällig.

Epikrise: Im ersten Fall hat es sich wohl um einen entzündlichen Prozeß des Herzmuskels gehandelt, wenn auch nicht eindeutig um eine Myokarditis rheumatischer Art. Bei diesen gelten Kortikosteroide als Mittel der Wahl *(Bock)*. Da in unseren Fällen die Senkung der Frequenz in 10 Minuten bis längstens in einem halben Tag eingetreten ist, kann das Prednison am Krankheitsvorgang im ganzen nicht viel geändert haben. Vielleicht ist der Rückgang der Frequenz gar nicht durch die Dämpfung der Entzündung des Herzmuskels bedingt, denn bei der supraventrikulären paroxysmalen Tachykardie im 2. Fall bestanden gar keine Zeichen einer Myokarditis.

Vermutlich vermindert Prednison die Wirkung toxischer Stoffwechselprodukte, die an der Stelle der krankhaften Reizbildung die Rückkehr zur normalen Frequenz verhindern, die der Organismus in seinem Bestreben zur Homoiostase sicher anstrebt. Für die Entstehung solcher Stoffwechselschlacken spricht, daß der Transaminasetest bei paroxysmaler Tachykardie positiv werden kann *(Spang)*. Bei intermittierendem Herzblock auf dem Boden eines entzündlichen Prozesses im Myokard, bei Ernährungsstörungen, bei frischem Infarkt und bei kardiosklerotischen Prozessen im Septum kann es durch entzündungswidrige Stoffe wie Butazolidin, ACTH oder Prednison gelingen, die Neigung zum Auftreten des Blockes zu vermindern und den Sinusrhythmus zu stabilisieren *(Spang)*.

Prednison hat in andern Fällen supraventrikulärer oder extrasystolischer Kammertachykardie ähnlich gewirkt, in wieder anderen versagt oder nur zu einer flüchtigen Senkung der Frequenz geführt, während Digitalis bzw. Chinidin den Sinusrhythmus wiederhergestellt haben.

Kortikosteroidbehandlung soll n i c h t als erstes oder einziges Mittel bei der Behandlung von paroxysmalen Tachykardien empfohlen werden. Die geschilderten Beobachtungen können aber dazu anregen, besonders bei extrasystolischen Kammertachykardien einen Versuch mit 25—50 mg Prednison zu machen, wenn Digitalispräparate und Novocamid versagen. Bei Verdacht auf Myokarditis wird man ohnehin Kortikosteroide geben und Chinidin besser meiden.

S c h r i f t t u m : Bock: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (1959), S. 125. — Spang: Dtsch. med. Wschr. (1957), S. 606. — Spang: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (1959), S. 513.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. habil. H. B a u e r u. Dr. med. M. H u b e r , Freising, Städt. Krankenhaus.

DK 616.12 - 008.311 - 085.361.45 Prednison

Aus der Universitäts-Augenklinik Gießen (Direktor: Prof. Dr. med. W. *Rauh*)

Therapieschäden an der Hornhaut des Auges durch Anwendung von Cortison-Präparaten

von K. E. SCHRADER

Zusammenfassung: Es wird über die Anwendung und den Wirkungsmechanismus von cortisonenthaltenden Kombinationspräparaten am vorderen Augenabschnitt berichtet und auf die möglichen Therapieschäden hingewiesen.

Summary: A report is made on the application and the mechanism of the effect of cortisone-containing combination preparations on the frontal eye segment, and possible therapy damage is pointed out.

Résumé: L'auteur rapporte au sujet de l'application et du mécanisme d'action de produits d'association à base de cortisone au niveau du secteur oculaire antérieur et attire l'attention sur la possibilité de séquelles thérapeutiques.

Vor der Darstellung der schweren Krankheitsbilder nach lokaler Applikation von Cortison bei zunächst banalen Entzündungen an den vorderen Augenabschnitten, soll kurz auf die bemerkenswerten therapeutischen **Fortschritte in der Ophthalmologie** hingewiesen werden, die **seit der Anwendung des Cortisons** zu verzeichnen sind: Neben der besonders eindrucksvollen Heilwirkung bei Iridozyklitiden vermindern Kortikosteroide bei der Keratitis parenchymatosa die Exsudation und Zellinfiltration und verhindern in der postoperativen Behandlung von Keratoplastiken Spättrübungen und Gefäßeinsprossungen in das Transplantat. Durch die lokale Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten wird verständlicherweise eine hohe Konzentration der wirksamen Substanz am vorderen Augenabschnitt erzielt, die bei richtiger Indikation zu raschen Behandlungserfolgen führt, jedoch bei falscher irreparable, die Funktion des Sehorgans beeinträchtigende Schäden mit sich bringt, und zwar vorwiegend dann, wenn ein Hornhautepitheldefekt im Rahmen einer bakteriellen oder Virusinfektion in Ermangelung ausreichenden ophthalmologischen Instrumentariums übersehen worden ist.

Seit der Einführung von am Auge applizierbaren Kombinationspräparaten, die sowohl ein Antibiotikum als auch ein Kortikosteroid enthalten (wie Scheroson ophthalmicum, Scheroson F, Scherofluron, Bykomycin F, Novifort und Combison), haben solche **therapiebedingten schweren Hornhautschäden** in erschreckendem Maße z u g e n o m m e n. — Die genannten Augentropfen und -salben verleiten häufig zu der Ansicht, daß mit der bakteriostatischen Wirkung des Antibiotikums und der zusätzlichen antiphlogistischen des Cortisons ein besonders schneller Behandlungseffekt bei zahlreichen Entzündungen am Auge erreicht werden müsse. Die Tatsache, daß durch die Anwendung von Antibiotika auf allen Gebieten der Medizin zahllose resistente Bakterienstämme entstanden sind, findet auch in der Augenheilkunde ihre Bestätigung durch routinemäßige, allerdings nur im Rahmen der klinischen Behandlung mögliche Resistenzbestimmungen bei Infektionen der vorderen Augenabschnitte, da häufig Antibiotika angewandt werden ohne vorherige Bestimmung der Erregerart. (Die Unwirksamkeit des Chloramphenicols, welches in den gebräuchlichsten ophthalmologischen Kombinationspräparaten enthalten ist, hat für den Therapieschaden nur untergeordnete Bedeutung.) Die ausschlaggebende Rolle spielt das in den Kombinationspräparaten enthaltene Cortison, da es bei Epitheldefekten 1. alle natürlichen mesenchymalen Reaktionen auf Bakterien und deren Toxine hemmt und 2. die Regenerationsvorgänge stört. Im einzelnen werden durch Kortikosteroide Hyaluronidase- und Histaminbildung gedämpft, damit die Resorption von Therapeutika und die Kapillarpermeabilität herabgesetzt sowie die Gefäßerweiterung und Leukozytenauswanderung verhindert.

Huber und *Böhringer* konnten darüber hinaus mit der Fluoreszeinmethode nachweisen, daß durch Cortisongaben die Permeabilität in der Blutkammerwasserschranke deutlich vermindert ist. Die Beeinträchtigung von Regenerationsvorgängen in Hornhautwunden zeigen Versuchsreihen von *Ashton* und *Cook*. Sie behandelten Kaninchenaugen nach perforierender Hornhautverletzung lokal mit Cortison und verglichen mit ebenfalls perforierend verletzten, aber unbehandelten Augen. Im Abstand von 24 Stunden wurden jeweils 1 Tier getötet, die Augen enukleiert und histologisch untersucht. Der Vergleich der Schnitte ließ eine deutlich verzögerte Heilung an den mit Cortison behandelten Hornhäuten aus folgenden Gründen erkennen:

1. erheblich gehemmte Epithelisierung,
2. verminderter Wundverschluß durch Fibrin,
3. herabgesetzte Infiltration von polymorphkernigen Zellen und Makrophagen in die Wundränder,
4. stark reduzierte Fibroblastentätigkeit und
5. deutlich gestörte Endothelregeneration.

Niedermeier und *Wurster* sahen durch Cortisoninstillation als Ausdruck einer Beeinträchtigung der Heilung nach Starschnitten, ebenfalls an Kaninchenaugen Sprengung des bereits geschlossenen Schnittes mit Irisprolaps.

Es führen also die durch Cortison herabgesetzten Abwehrfunktionen des Gewebes und der gestörte Heilverlauf verständlicherweise bei Epitheldefekten im Rahmen einer bakteriellen Infektion zu einer zunächst u n b e m e r k t e n, dann aber akuten Verschlechterung eines a priori harmlosen Hornhautprozesses. — Ganz ähnliche schwere Sekundärerscheinungen mit bleibender Funktionsminderung treten außerdem bei der Keratitis dendritica — einer sich im Epithel abspielenden Virusinfektion — nach Behandlung mit Kombinationspräparaten auf. Mit Abrasio corneae, anschließender Jodierung und unspezifischer Lokalbehandlung wird bei diesem Krankheitsbild

im Initialstadium meist nach 8—10 Tagen die Restitutio ad integrum erreicht. Jedoch hat die Anwendung eines Kombinationspräparates sehr bald ein Fortschreiten der Hornhautveränderungen und die Mitbeteiligung des Parenchyms zur Folge, da das Bakteriostatikum den Hornhautprozeß in keiner Weise beeinflußt und die Cortisonkomponente die zur Infektionsabwehr unerläßlichen mesenchymalen Reaktionen zum Erliegen bringt.

Im Laufe des letzten Jahres kamen wenigstens 15 Pat. mit schweren Cortisonschäden an der Hornhaut zur stationären Aufnahme in unsere Klinik. Der Befund bei der ersten Untersuchung ließ auch nach der voraufgegangenen Cortisonbehandlung noch die Diagnose der ursprünglichen Hornhauterkrankung zu, die jeweils mit einem unerkannten H o r n h a u t e p i t h e l d e f e k t verbunden war, der wie schon erwähnt eine absolute K o n t r a i n d i k a t i o n g e g e n ü b e r C o r t i s o n p r ä p a r a t e n bedeutet. Die angewandte Therapie hatte in allen Fällen eine erhebliche Hornhautquellung und -trübung, teilweise sogar partielle Einschmelzung zur Folge. Meist waren die tieferen Augenabschnitte durch eine sekundäre Iritis, häufig mit Hypopyon in der Vorderkammer in Mitleidenschaft gezogen. Vereinzelt perforierte die schwer geschädigte Hornhaut spontan, ehe es gelang, den fortschreitenden Prozeß aufzuhalten sowie die Abwehrreaktionen und Regenerationsvorgänge des Gewebes wieder in Gang zu bringen. Absolut infaust mußte aus den oben an Hand von Tierexperimenten erläuterten Gründen die Prognose gestellt werden bei einer mit Novifort behandelten perforierenden Augapfelverletzung. Bei allen von uns beobachteten Cortisonschäden an der Hornhaut hatten sich die schweren Sekundärerscheinungen nach lokaler Applikation von Kortikosteroiden entwickelt, die erst indiziert sind, wenn ein völlig i n t a k t e s H o r n h a u t e p i t h e l ophthalmoskopisch nachgewiesen werden kann. Die Entscheidung, ob diese Voraussetzung erfüllt und damit die Anwendung eines Nebennierenrindenpräparates zulässig ist, sollte nach unserer Meinung nicht mit Lupe und Handlampe, sondern grundsätzlich nur mit dem Hornhautmikroskop gefällt werden.

Nicht unerwähnt bleiben darf die Tatsache, daß durch vorzeitige Cortisongaben die Krankheitsdauer und damit die **Arbeitsunfähigkeit** des Patienten erheblich v e r l ä n g e r t werden, außerdem funktionsbeeinträchtigende **Narben** zurückbleiben, die zu guter Letzt die Erwerbsfähigkeit des Betroffenen herabsetzen, während durch sachgemäße Behandlung nicht einmal Defektheilungen zustande zu kommen brauchen.

Abschließend muß festgestellt werden, daß bei allen Pat., die wegen eines Therapieschadens an der Hornhaut stationär aufgenommen werden mußten, zunächst k e i n e prognostisch ungünstigen Verhältnisse vorlagen. Bei Anwendung von Kombinationspräparaten, die sich aus einem Bakteriostatikum und einem Kortikosteroid zusammensetzen, fanden jedoch folgende Cortisonwirkungen keine genügende Berücksichtigung:

1. Die Hemmung aller natürlichen, mesenchymalen Reaktionen Bakterien und ihren Toxinen gegenüber und

2. die Störung der Regeneration von Epitheldefekten, die im Initialstadium meist vorhanden, aber nur mit dem Hornhautmikroskop rechtzeitig diagnostiziert werden können.

Wir schlagen daher vor, die genannten Therapeutika n u r n a c h A u s s c h l u ß v o n E p i t h e l d e f e k t e n bei bakteriellen und Virusinfektionen zur Anwendung zu bringen.

S c h r i f t t u m : Huber, A. u. Böhringer, H.: Cortison und Auge. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., 8 (1952), S. 83—91. — Ashton, N. u. Cook, Ch.: Effect of cortisone on healing of corneal wounds. Brit. J. Ophthalm., 35 (1951), S. 708—717. — Niedermeier, S. u. Wurster, E.: Cortisontherapie in der Ophthalmologie. Ärztl. Forsch., 1 (1956), S. 212—220.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. K. E. S c h r a d e r , Gießen, Univ.-Augenklinik, Friedrichstr. 18.

DK 617.713 - 02 : 615.361.45

Über die Resorption von N-Azetyl-p-aminophenol aus Gelatinesuppositorien*)

von O. EICHLER und M. HÖBEL

Zusammenfassung: In Versuchen am Menschen wurde die Resorption einer Testsubstanz (N-Azetyl-p-aminophenol) aus 2 verschiedenen Zäpfchenformen geprüft. Aus Gelatinezäpfchen, die auch bei höheren Temperaturen (37 ° C) noch beständig sind, wird das Medikament rascher und quantitativer resorbiert; aus Zäpfchen aus Adeps neutralis erfolgt die Resorption langsamer und nachhaltiger, aber weniger vollkommen.

Summary: In human tests, the resorption of a test substance (N-acetyl-p-aminophenol) from two different types of suppositories was investigated. The drug is resorbed faster and in larger quantities from gelatine suppositories which are still solid even at higher temperatures (37° C). Resorption occurs slower and more lastingly, but less perfectly from suppositories made of adeps neutralis.

Résumé: Les auteurs ont vérifié sur des sujets humains la résorption d'une substance-test (N-acétyl-p-aminophénol) à partir de 2 formes différentes de suppositoires. A partir de suppositoires de gélatine qui, même à des températures élevées (37° C), sont encore stables, le médicament est résorbé plus vite et en quantité plus forte; à partir de suppositoires de graisse neutre, la résorption s'effectue plus lentement et de façon plus durable, mais moins parfaite.

Für die Wirkung eines Arzneimittels ist der Verlauf der Konzentrationskurve im Blut von maßgeblicher Bedeutung. Die Höhe der jeweiligen Konzentration im Blut steigt mit wachsender Resorptionsgeschwindigkeit. Es wäre wünschenswert, wenn man diese allein durch die Abwandlung der Darreichungsform so verändern könnte, daß man mit derselben Dosis eine längere Wirkungsdauer einer kleineren Konzentration einerseits oder eine rasche Sofortwirkung einer größeren Konzentration andererseits erreichen könnte.

Bei unseren Untersuchungen stand die rektale Medikation mit Zäpfchen zur Diskussion. Als Nebenproblem wurde auf die Prüfung der zu testenden Suppositorien hinsichtlich ihrer Tropenfestigkeit Wert gelegt. Im Gegensatz zu tropenfesten Adeps-neutralis-Massen ist die gewöhnliche Kakaobutter bei höheren Temperaturen nicht verwendbar. Daher verglichen wir 3 Sorten von Gelatinesuppositorien, die analog den Gela-

*) Die ausführliche Publikation erfolgt durch M. *Höbel* und M. *Talebian* in der Arzneimittelforschung 1960.

tine-peroral-Kapseln nach dem „*Scherer*-Verfahren" hergestellt werden, mit Zäpfchen, die aus einer als tropenfest bezeichneten Adeps-neutralis-Masse bestanden.

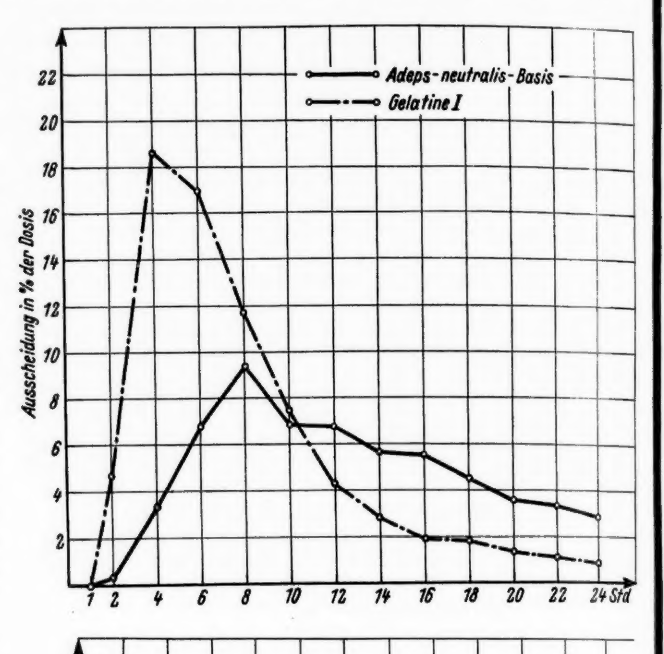
Zur Charakterisierung dieser Zubereitungen wurde die Forderung erhoben, daß die Zäpfchen trotz monatelanger Aufbewahrung bei 37 ° C auch bei dieser Außentemperatur noch verwendungsfähig bleiben sollten. Die Vergleichszäpfchen aus der Adeps-neutralis-Masse erfüllten diese strenge Forderung nicht, wohl aber jene Gelatinesuppositorien, deren Gelatineüberzug 27 bis 28% Glyzerin enthält. Durch den Glyzerinzusatz sollte die Zerfallbarkeit im Darm garantiert werden. Einen Beweis dafür zu liefern bei gleichzeitigem Vergleich mit den Adeps-neutralis-Suppositorien war das Ziel der Versuche, über deren Resultate hier berichtet wird.

Methodik

Um den Resorptionsverlauf zu prüfen, wurden Zäpfchen verwendet, die je 500 mg N-Azetyl-p-aminophenol enthielten. Diese Substanz wählten wir aus verschiedenen Gründen. Neben geringer Toxizität und Reizwirkung sowie guter quantitativer Bestimmbarkeit, wissen wir durch die Analysen von *Brodie* und *Axelrod* (1), daß der weit überwiegende Teil (ca 88%) im Harn gut nachweisbar ausgeschieden wird. Sicher ergibt die Ausscheidung im Urin kein genaues Maß für den Verlauf der Resorption selbst; hierfür wären Plasma-Analysen erforderlich. Dieser Weg verbot sich aber, da wir Wert darauf legten, den Verlauf am Menschen zu prüfen, um so der leichteren Anwendbarkeit in der Praxis die Wege zu ebnen.

Für unsere Versuche stellten sich insgesamt 7 männliche Personen im Alter von 24 bis 38 Jahren und einem Gewicht von ca 63 bis 84 kg zur Verfügung. Um den Harn auch in kurzen Zeitabständen zu erhalten, tranken die Versuchspersonen morgens, 20 Minuten vor der Applikation der Zäpfchen, einen Liter Wasser. Die Blase und der Darm waren vorher entleert worden. In einer ersten Versuchsserie wurden die Harnportionen analysiert, die 30, 60, 120 und 240 Minuten nach der Applikation des jeweiligen Zäpfchens ausgeschieden wurden.

Von der Analysenmethode geben wir hier nur so viel an, daß der Harn nach erfolgter Hydrolyse — sie wurde unter Druck bei 178° C



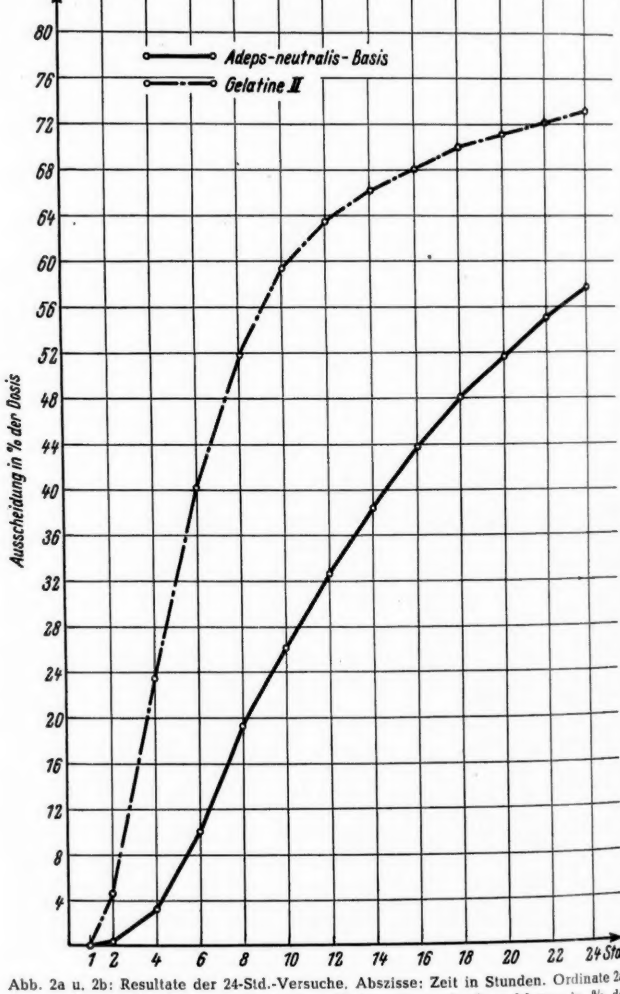


Abb. 2a u. 2b: Resultate der 24-Std.-Versuche. Abszisse: Zeit in Stunden. Ordinate 2a: In dem betreffenden Zeitintervall in einer Harnportion gefundene Menge in % der Dosis. Ordinate 2b: Zu dem jeweiligen Zeitpunkt ausgeschiedene Gesamtmenge in % der Dosis.

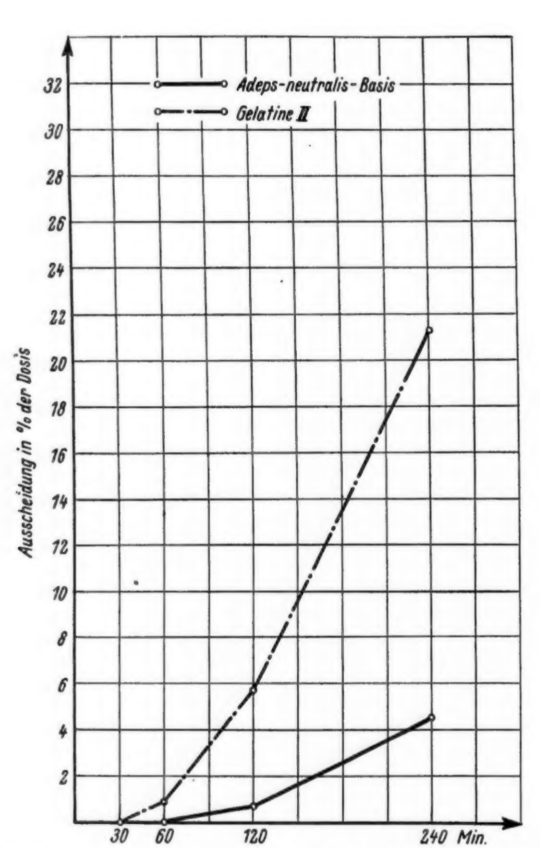


Abb. 1: Ergebnisse der 4-Std.-Versuche. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Zu dem jeweiligen Zeitpunkt ausgeschiedene Gesamtmenge in % der Dosis.

durchgeführt — mit einer Äther-Isoamylalkohol-Mischung ausgeschüttelt wurde; aus letzterer wurde das auf diese Weise isolierte p-Aminophenol in n/100 HCl überführt und mit NaOBr und Phenol versetzt. Der resultierende blaue Indophenolfarbstoff ließ sich spektrophotometrisch bei 620 mμ sehr genau bestimmen.

Resultate

Von den Resultaten geben wir nur den Teil wieder, der einen Vergleich zwischen der Resorption aus den bei 37° C noch verwendbaren Gelatinezäpfchen und der als tropenfest bezeichneten Adeps-neutralis-Masse gestattet. Wir geben den Verlauf der 4-Stunden-Versuche auf der ersten Abbildung wieder, wobei jeder Punkt aus 6 Einzelwerten besteht.

Aus diesem Diagramm ersehen wir, daß die Resorption aus dem Gelatinesuppositorium früher einsetzt und rascher höhere Werte erreicht.

Eine noch bessere Übersicht gibt eine 2. Versuchsserie, an der nur 2 Personen teilnahmen. Hier wurde die Harnsekretion über 24 Stunden, und zwar — mit Ausnahme der ersten beiden Werte — im 2-Stunden-Abstand verfolgt. Jeder Punkt ist das Mittel von 2 Werten. Die Resultate geben wir in den Diagrammen 2a und 2b an.

Auf der Abbildung 2a sind die Werte so geordnet, wie sie in dem jeweiligen 2-Stunden-Intervall anfielen; auf dem Diagramm 2b wurden die Werte zusammengezählt, die bis zu der in der Abszisse angegebenen Zeit erhalten wurden.

Man sieht, daß die Resorption aus dem Gelatinezäpfchen in der 4. Stunde ihren Höhepunkt erreicht; aus der Adeps-neutralis-Masse erfolgt der Anstieg sehr viel langsamer; die Resorption holt jedoch nach der 10. Stunde zum Teil wieder auf. Aber ein Blick auf die Abbildung 2b zeigt sofort, daß dies bis zur 24. Stunde nicht gelingt. Da schwerlich anzunehmen ist, daß bei der Mehrzahl der Patienten die noch nicht resorbierten Reste, ohne von der Defäkation beseitigt zu werden, im Darm bleiben, deutet dies auf eine in quantitativer Hinsicht unsicherere Resorption hin.

Schlüsse: Wir sehen hier bei 2 verschiedenen Zäpfchenmassen 2 verschiedene Resorptionskurven. Wir wollen nicht sagen, daß die eine Masse der anderen — von der Tropenverwendungsfähigkeit abgesehen — überlegen wäre; denn manchmal wird man es begrüßen, wenn das Medikament rasch zur Resorption kommt und eine höhere Konzentration erreicht. Wir werden einen solchen Verlauf vielleicht bei der Schmerzbekämpfung mit Substanzen wie Morphin oder Polamidon vorziehen; bei anderen wird man eine schwächere aber länger anhaltende Wirkung verlangen. So scheint uns hier rein technisch eine größere Vielfalt der Arzneiverordnung gegeben zu sein.

Schrifttum: 1. Brodie, B. B. u. Axelrod, J.: J. Pharm. Exp. Therap., 94 (1948), 25, S. 35.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. O. Eichler und Dr. med. M. Höbel, Pharmakolog. Inst. d. Universität, Heidelberg, Hauptstr. 47—51.

DK 615.418.1 - 033

Aus der Med. Univ.-Klinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. *N. Henning*)

Über das neue Sulfonamid Sulfa-dimethyl-oxazol (Sulfuno®)

mit besonderer Berücksichtigung seiner Ausscheidung über die Galle

von G. GERNER

Zusammenfassung: Es wird über die Resultate der bakteriologischen, klinisch-experimentellen sowie der therapeutischen Prüfung eines neuen Sulfonamids (Sulfuno) berichtet. Die Ergebnisse der vergleichenden Resistenz-Bestimmungen gegen pathogene Keime, die aus menschlichem Untersuchungsmaterial gezüchtet worden waren, reihen Sulfuno als gleich wirksam in die Gruppe der gebräuchlichen S.A. ein. Auf Grund der sehr günstigen und raschen Resorption bei mittlerer Ausscheidungsgeschwindigkeit lassen sich durch die Gabe von 2 g Sulfuno am ersten Tag und weiteren Dosen von 0,5 g, im 12-Stunden-Rhythmus verabfolgt, an den folgenden Tagen anhaltende bakteriostatisch wirksame S.A.-Konzentrationen im Serum erzielen, ohne daß man den Effekt einer Kumulation beobachtet. Im Tierversuch ließ sich eine günstige Organdiffusion von Sulfuno erkennen. Hervorzuheben ist die starke Eliminierung dieses S.A. über die Galle, wobei in der funktionstüchtigen Gallenblase zusätzlich eine Anreicherung erfolgt. Aus diesem Grunde gelingt es, mit relativ niedrigen Dosen gute Effekte bei der Chemotherapie von Galleninfektionen zu erzielen. In den Indikationsbereich gehören auf Grund der vorliegenden Resultate weiterhin alle bakteriellen Infektionen, die von sulfonamidempfindlichen Erregern ausgelöst werden. Nebenwirkungen, Schädigungen der Leber oder der Niere sowie des hämatopoetischen Systems wurden bei der angewandten Dosierung nicht beobachtet.

Summary: A report is made on the results of the bacteriological, clinico-experimental and therapeutic testing of a new sulphonamide (Sulfuno). The results of comparative resistance determinations against pathogene germs which had been bred from human test material, make it possible to include SDMO, as equally effective, in the group of ordinary S.A.'s. Due to the very favorable and quick resorption at medium excretion speed, lasting, bacteriostatically effective S.A. concentrations in the serum can be obtained by administering 2 g SDMO on the first day and further doses of 0.5 g on the following days at 12-hour-intervals. No cumulation effect is observed. A favorable organic diffusion of SDMO was observed in animal tests. The strong elimination of this S.A. through the bile should be emphasized, whereby an additional concentration occurs in the functioning gallbladder. For this reason it is possible to obtain good results with relatively low doses in the chemotherapy of gall infections. Judging from available results, all bacterial infections caused by inciters sensitive to sulfonamide belong in the area of indication. Side effects, damage to the liver or the kidney as well as to the haemopoetic system were not observed with the dosage applied.

Résumé: L'auteur rapporte au sujet des résultats de l'expérimentation clinique, bactériologique et thérapeutique d'un nouveau sulfamide (Sulfuno). Les résultats des déterminations comparatives de la résistance à l'égard des agents pathogènes provenant de cultures effectuées sur un matériel expérimental humain, classent le SDMO, comme étant d'efficacité égale, dans la catégorie des sulfamides usuels. Grâce à la résorption rapide et très heureuse, parallèlement à une vitesse moyenne d'élimination, l'administration de 2 gr. de SDMO le premier jour, puis de doses de 0 gr. 50 à la cadence de 12 heures, permet d'obtenir dans le sérum, au cours des jours suivants, des concentrations de sulfamide persistantes et bactériostatiquement efficaces, sans que l'on observe un effet cumulatif. Dans l'expérimentation animale, il fut possible d'enregistrer une heureuse diffusion organique de SDMO. Il y a lieu de signaler la forte élimination de ce sulfamide via la bile, élimination accompagnée complémentairement d'un enrichissement dans la vésicule biliaire de fonctionnement normal. Pour cette raison, il est possible d'obtenir avec des doses relativement faibles, d'excellents effets en chimio-thérapie des infections biliaires. Dans le domaine d'application entrent en outre, à la lumière des résultats obtenus, toutes les infections bactériennes déclenchées par des agents pathogènes sensibles à l'égard des sulfamides. Avec cette posologie, il ne fut observé ni effets secondaires, ni lésions du foie ou du rein pas plus que du système hématopoïétique.

Diese neue Substanz*) gehört in die Reihe des durch einen stickstoffhaltigen Heterozyklus substituierten Sulfanilamids, wie z. B. Sulfapyridin, Sulfapyrimidin und Sulfathiazol. Da es gegenüber älteren, bewährten Sulfonamiden, z. B. dem 6-(Sulfanilamido)-2,4,dimethyl-pyrimidin (Aristamid), Vorteile aufweist, wurde es im Tierexperiment eingehend geprüft (1). Bei der Streptokokkus-*Aronson*-Infektion konnte unter subkutaner Anwendung für Sulfa-dimethyl-oxazol (SDMO), die dc_{50} von 0,15 g/kg und bei oraler Medikation eine dc_{50} von 0,57 g/kg ermittelt werden. Es lag somit ein deutlich positiver Wirkungsunterschied gegenüber dem 6-(Sulfanilamido)-2,4-dimethyl-pyrimidin vor. Weiterhin ergaben sich bei Verwendung gleicher Dosen beider Substanzen höhere Sulfonamidkonzentrationen im Blut der Tiere. Schließlich sah man im Hundeversuch, daß SDMO eindeutig besser von der Leber eliminiert wird.

Die im Tierversuch ermittelte gute Gallengängigkeit von SDMO veranlaßte uns, mit dem neuen Stoff das Verhalten im menschlichen Organismus und die therapeutische Wirksamkeit zu prüfen.

Die Chemotherapie der entzündlichen, bakteriell bedingten Gallenwegserkrankungen stellt den Arzt häufig vor Probleme. Die mangelhafte Wirkung eines Medikamentes kann hierbei durch verschiedene Faktoren, z. B. auch durch eine ungenügende Ausscheidung des oral oder parenteral verabfolgten Mittels durch die Leber, bedingt sein.

Erfahrungsgemäß sollten alle Chemotherapeutika, die in bakteriostatisch wirksamen Konzentrationen in die Hohlorgane ausgeschieden und dort angereichert werden, bei der Behandlung von akuten und chronischen Infektionen Beachtung finden. Das gilt besonders dann, wenn sie auch bei längerem Gebrauch keine Schädigung der parenchymatösen Organe hervorrufen.

Das Sulfa-dimethyl-oxazol (SDMO)

```
                              N — C — CH3
                   H          ‖     ‖
                   |          |     |
NH2 —⟨benzene⟩— SO2 — N — C     C — CH3
                              \   /
                                O
```

ist ein weißes, kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt F = 194—196°. Die Substanz ist in verdünnten Mineralsäuren und Laugen löslich. In Wasser und Harn nimmt die Löslichkeit mit steigendem pH zu, wobei das freie, nicht azetylierte Sulfonamid besser in Lösung geht. Eine blutzuckersenkende Wirkung kommt dem SDMO nicht zu. Nach oraler oder parenteraler Anwendung beim Menschen kreist es in freier Form und als gebundenes Sulfonamid in Blut, Harn und den Geweben. Nur das freie SDMO und das im Harn als Stoffwechselendprodukt auftretende Sulfanilamid wirken bakteriostatisch.

*) Nordmark-Werke G.m.b.H. Hamburg, Werk Uetersen (Holstein).

Eigene Untersuchungen

Es wird über Resultate berichtet, die bei der Bestimmung der antibakteriellen Aktivität von SDMO in vitro gegen verschiedene bakterielle Entzündungserreger gewonnen wurden. Vergleichsweise prüften wir neuere, lang wirkende Sulfonamide. Weiterhin ermittelten wir, welche Konzentration SDMO im Blutserum, Liquor, in der Duodenal-Fistel-Blasengalle und im Harn zu bestimmten Zeitpunkten nach der Verabfolgung beim Menschen erreicht. Die Affinität zu verschiedenen Körpergeweben sollte nach oraler und intravenöser Applikation am Kaninchen bestimmt werden.

Nach experimenteller Prüfung wurde unter entsprechender Dosierung die Behandlung bakterieller Infektionen vorgenommen. Die therapeutischen Ergebnisse ließen sich an Hand des klinischen und bakteriologischen Befundes vor und nach der Anwendung von SDMO registrieren und bewerten.

I. Die In-vitro-Empfindlichkeit häufiger grampositiver und gramnegativer bakterieller Entzündungserreger gegen SDMO und drei weitere Sulfonamide

Methode

Mit Hilfe eines Diffusionsverfahrens wurde auf einem Spezialnährboden (halbsynthetisches Medium) die Empfindlichkeit verschiedener Erreger festgestellt, wobei die wichtigsten Fehlerquellen, die dieser Methode anhaften können, ausgeschaltet wurden. Im wesentlichen hielten wir uns an eine erprobte Technik (2): Testblättchen, mit einem Durchmesser von 9 mm *(Schleicher-Schüll)* und einem Kapillarfassungsraum von 0,02 ml, wurden mit einer Sulfonamidlösung beschickt, die 100 γ Wirkstoff in 0,02 ml enthielt.

Neben SDMO wurden zur Prüfung ihrer bakteriostatischen Wirkung noch folgende Sulfonamide herangezogen:

1. 3-(p-Aminobenzolsulfonamido)-2-phenylpyrazol = Sulfapyrazol = (SPP),
2. 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazin = Sulfadimethoxin = (SD),
3. 3-(p-Aminobenzolsulfonamido)-6-methoxypyridazin = Sulfamethoxy-pyridazin = (SMOP).

Insgesamt wurden 124 Stämme geprüft (Tab. 1).

Die pathogenen Keime stammten aus 52 Urinproben, 32mal aus Eiter, 24mal aus der Duodenalgalle, 12mal aus Sputum, 2mal aus Magensaft und 2mal aus dem Stuhl. Sie waren frisch auf den üblichen Routinenährböden isoliert worden.

Ergebnisse

Aus verschiedenen Untersuchungsproben isolierte Bacterium-coli-Stämme und Stämme koliformer Keime verhielten sich im wesentlichen gleichsinnig bei Einwirkung der vier Testsulfonamide. Gleichsinnige Ergebnisse wurden auch bei der Empfindlichkeitsprüfung von 25 Stämmen des Bacterium vulgare (Proteus vulgare) erzielt. Sehr unregelmäßig verhielten sich, auch bei Kontrolle, 6 von 15 Stämmen des Bacterium pyocyaneum. Gegenüber SPP und SD waren alle Populationen

Tabelle 1

Die Empfindlichkeit von 124 Stämmen verschiedener bakterieller Entzündungserreger gegen 4 Sulfonamide in vitro

Bakt.-art:	Zahl der Stämme:	SDMO	SPP	SD	SMOP
Bact. coli u.	48	32 +	33 +	30 +	33 +
kolif. Keime		16 —	15 —	18 —	15 —
Bact. vulgare	25	12 +	12 +	12 +	12 +
(Proteus vulg.)		13 —	13 —	13 —	13 —
Pseudomonas	15	6 +	0 +	0 +	0 +
aeruginosa					2 (+)
(Pyozyaneus)		9 —	15 —	15 —	13 —
Aerobakter	6	2 (+)	1 (+)	1 (+)	3 (+)
		4 —	5 —	5 —	3 —
Staphylococcus	30	5 +	11 +	10 +	10 +
aureus haemolyt.		25 —	19 —	20 —	20 —

Zeichenerklärung: + = empfindlich; (+) = mäßig empfindlich; — = unempfindlich

resistent. Dagegen fand man bei 2 Stämmen eine mäßige Wachstumshemmung durch SMOP und bei 6 Stämmen eine allerdings eindeutige bakteriostatische Wirkung von SDMO.

Das Gegenteil konnte bei der Untersuchung von 30 Stämmen des Staphylococcus aureus haemolyticus gesehen werden. Hierbei waren die drei Vergleichssulfonamide bei 6 Staphylokokkenstämmen wirksamer als SDMO. Da es sich bei der Empfindlichkeit von 6 Stämmen des Aerobakter doch nur um ein bedingtes Ansprechen auf die 4 Sulfonamide handelte, soll hierbei kein Wertigkeitsprinzip aufgestellt werden.

Zusammenfassend kann angenommen werden, daß in vitro hinsichtlich der Beeinflußbarkeit von Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus haemolyticus ein gewisser Wertigkeitsunterschied für einzelne Sulfonamide vorliegen kann. Bei Stämmen von Bacterium coli und koliformen Keimen, Bacterium vulgare und Aerobakter entspricht die Wirksamkeit von SDMO im Diffusionstest jener von SPP, SD und SMOP.

II. Konzentrationen von SDMO im Blutserum, im Liquor, in der Duodenal- und Fistelgalle sowie im Inhalt der Gallenblase beim Menschen. Gewebekonzentrationen von SDMO beim Tier. Ausscheidung des Sulfonamids

Die Bestimmung des Sulfonamidgehalts erfolgte nach der Methode von *Krebs* und *Franke* (3). Bei der Bestimmung der Gewebekonzentration wurden die Tierorgane zerkleinert, mit Sand verrieben und unter Zusatz von Trichloressigsäure homogenisiert und filtriert. Die Analysen übernahmen die Laboratorien der Nordmark-Werke, Uetersen/Holstein. Lagerungsversuche bei Zimmer- und Kühlschranktemperatur sicherten, daß keine Veränderung des Sulfonamidgehaltes in der zum Versand notwendigen Zeit eintrat.

a) Sulfonamidkonzentrationen im Serum des Menschen nach einmaliger intravenöser Applikation

(Mittelwerte von 7 Patienten 1, 2, 8 und 24 Stunden nach 2 g SDMO i.v.) Nach einer Stunde wurden die höchsten Sulfonamidkonzentrationen im Serum registriert (13,30 mg% freies SA, 14,40 mg% Gesamt-SA).

2 Stunden nach der Injektion fand man Mittelwerte mit 9,56 mg% für das freie, nicht azetylierte Sulfonamid und mit 11,96 mg% für das Gesamtsulfonamid. Nach 8 Stunden lagen bei den 7 Patienten die bakteriostatisch wirksamen SDMO-Konzentrationen zwischen 6 und 9 mg%, und nach 24 Stunden konnten Spiegel von durchschnittlich 3,23 mg% freiem Sulfonamid festgestellt werden. Die mittlere Azetylierungsrate überstieg dabei nicht die 20%-Grenze.

b) SDMO-Spiegel im Serum bei oraler Dauermedikation

Bei 10 Probanden wurde unter einer oralen Dauermedikation von SDMO (1. Tag zweimal 1 g oral, 2. Tag zweimal 0,5 g, 3. Tag zweimal 0,5 g usw. im 12-Stunden-Rhythmus) Blut entnommen und das Serum der Sulfonamidbestimmung zugeführt. Die Blutentnahmen erfolgten dabei in der Regel an verschiedenen Tagen unmittelbar vor der Einahme von 0,5 g SDMO = 1 Tablette oder kurze Zeit danach. Die Spiegel für bakteriostatisch wirksames Sulfonamid bei einer Medikation von 0,5 g im 12-Stunden-Intervall fielen dabei niemals unter einen Wert von 2 mg%. Zwischen 6 und 12 mg% ermittelte Konzentrationen 2 Stunden nach der oralen Medikation zeigen die rasche Resorption des SDMO. Da nach Untersuchungen von *C. G. v. Bruck* u. a. (4) praktisch kein Sulfonamid in die Blutkörperchen diffundiert, ist bei der angeführten Dosierung neben einer günstigen Wirkstoffkonzentration im Blut auch eine gute Gewebediffusion zu erwarten. Die mittlere Azetylierungsrate ist mit 16,7% relativ niedrig.

c) Gewebekonzentration von SDMO

Die Gewebekonzentration wurde nach einmaliger intravenöser Gabe und nach oraler und parenteraler Dauermedikation am Kaninchen untersucht. Die Konzentrationen von SDMO sind nach einmaliger Injektion von 0,07 g/kg in die Ohrvene des Kaninchens nach der ersten halben Stunde folgendermaßen: Die höchsten Konzentrationen ließen sich im gesunden paarigen Nierenorgan feststellen. Darauf folgen Leber und Milz, die Lunge und die Muskulatur. Die niedrigsten Konzentrationen wurden im Gehirn und im Körperfett gefunden. In der ersten halben Stunde nach der Applikation sind die Gewebespiegel in der Niere und der Leber höher als im Serum, ein Zeichen, daß SDMO nach i.v. Gabe schnell in die Gewebe diffundiert. Der Verteilungsquotient beträgt 2,0—0,2. Bei oraler und intravenöser Dauergabe (24-Stunden-Rhythmus) sind am 5. Tag 6 Stunden nach der letzten Medikation von 0,07 g/kg SDMO die Gewebekonzentrationen nur vereinzelt niedriger als im Serum. Der Verteilungsquotient liegt zwischen 1,43—0,280. Auch bei der Dauerbehandlung finden sich die höchsten Gewebespiegel in Leber und Niere, dann folgen die Muskulatur und das Lungengewebe, während im Fett und im Gehirn die niedrigsten SDMO-Konzentrationen festzustellen sind.

Hinz (5) findet beim Menschen einen SDMO-Verteilungsquotienten von 0,5, wenn er Uterusgewebe und das Blutserum 1½ Stunden nach intravenöser und 12 Stunden nach oraler Medikation von 2 g SDMO auf den Sulfonamidgehalt untersucht. Nach Mitteilung dieses Autors bleibt das Verhältnis Gewebe- zum Serumspiegel mindestens für die ersten 12 Stunden gleich.

d) Liquorgängigkeit

Um die Liquorpassage von SDMO zu prüfen, wurde 8 Stunden nach parenteraler Applikation von 2 g SDMO Zerebrospinalflüssigkeit lumbal entnommen und der Sulfonamidbestimmung zugeführt. Vergleichsweise wurde zum gleichen Zeitpunkt die Konzentration im Serum bestimmt. Bei einem mittleren Serumwert (8 Patienten) von 6,59 mg% stellte man

fest, daß zu diesem Zeitpunkt noch kein Sulfonamid in den Subarachnoidalraum diffundiert war.

8 Kranke mit normalem Liquorbefund (Zellzahl bis 3/3, Gesamteiweiß nach *Kafka* bis 1 Teilstrich, unauffällige Normomastixkurve) zeigten 12 Stunden nach oraler Medikation von 2 g SDMO im Serum mittlere Werte von 6,44 mg% und im Liquor von 0,72 mg% freiem SDMO. Bei 4 Kranken, die wegen einer Meningitis oder einer Polyneuritis in stationärer Behandlung waren, fand man das Konzentrationsverhältnis Liquor zu Serum auf 1:4 verschoben (Mittelwert im Serum 12 Stunden nach oraler Gabe von 2 g 5,20 mg%, Mittelwert im Liquor 1,34 mg% freies Sulfonamid).

Es bestätigte sich bei diesen Untersuchungen, daß die Diffusion der Sulfonamide in den Liquorraum bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems erheblich zunimmt.

e) SDMO-Konzentration in der Duodenal- und Fistelgalle nach i.v. Applikation von 2,5 g

Zu diesen Untersuchungen wurden 21 Patienten herangezogen: 10 Kranke hatten eine normale Leberfunktion, die Funktion der Gallenblase war jedoch aufgehoben, z. T. war die Gallenblase entfernt worden, 2 Patientinnen trugen eine Gallenfistel. 9 Kranke boten das Bild eines bioptisch-histologisch gesicherten schweren Leberschadens. Unter diesen Kranken waren 6 mit einer auch laporoskopisch gesicherten Leberzirrhose. 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung wegen einer chronischen Hepatitis in Klinikbehandlung, und bei einer Frau lag eine akute Virushepatitis vor. 2 Frauen mit Cholostase auf Grund eines Gallensteinleidens konnten zusätzlich untersucht werden.

Auch bei den Leberkranken war zum Zeitpunkt der Untersuchung die Funktion der Gallenblase aufgehoben (negatives Cholezystogramm, negativer Gallenblasenreflex). Außer den Gallenfistelträgerinnen erhielten die Patienten die Duodenalsonde. Nachdem diese einwandfrei lag, wurde in einer Vorperiode von 20 Minuten die Duodenalgalle unter Vermeidung sekundärer Verunreinigung in sterile Röhrchen aufgefangen. Danach injizierten wir eine 25%ige Lösung (10 ml) von SDMO langsam i.v. und ließen die Proben in Abständen von 10 Minuten über 2—3 Stunden in weitere Reagenzgläser ablaufen.

Die Mittelwerte der Sulfonamidspiegel der 3 Gruppen sind in der Abb. 1 dargestellt.

Ergebnisse

Mittelwerte von 10 Lebergesunden

Die Konzentration erreichte nach 30 Minuten einen Wert von 20 mg% für Gesamtsulfonamid und 14 mg% für freies Sulfonamid. Das Maximum des freien Sulfonamids wurde nach 50 Minuten mit 16,36 mg% erzielt und für das Gesamtsulfonamid nach 60 Minuten erreicht. 2 Stunden p. i. registrierten wir 6,86 mg% Gesamtsulfonamid. Die mittlere Azetylierungsrate betrug 29,2%.

Mittelwerte von 9 Leberkranken

Nach der Injektion wurde das Maximum nach 40—50 Minuten (freies Sulfonamid 9,46 mg%) erreicht. 2 Stunden nach Versuchsbeginn wurden Werte von 4,52 mg% bzw. 4,63 mg% gefunden. Die durchschnittliche Azetylierungsrate war deutlich geringer als bei Patienten ohne Leberschädigung und betrug 8,64%.

Mittelwerte von 7 Untersuchungen bei 2 Patienten mit Cholostase

Das Maximum fand man nach 50 Minuten, es betrug für das Gesamtsulfonamid 38,77 mg% und für das bakteriostatisch wirksame Sulfonamid 18,92 mg%. Viel länger als bei den beiden anderen Gruppen ließ sich ein hohes Konzentrationsniveau feststellen. Noch nach 150 Minuten p. i. wurde ein hoher Gesamtsulfonamidspiegel (24,30 mg%) und ein noch erheblicher Spiegel für freies Sulfonamid (8,73 mg%) gemessen. Besonders auffallend war hierbei die Azetylierungsrate von fast 50%.

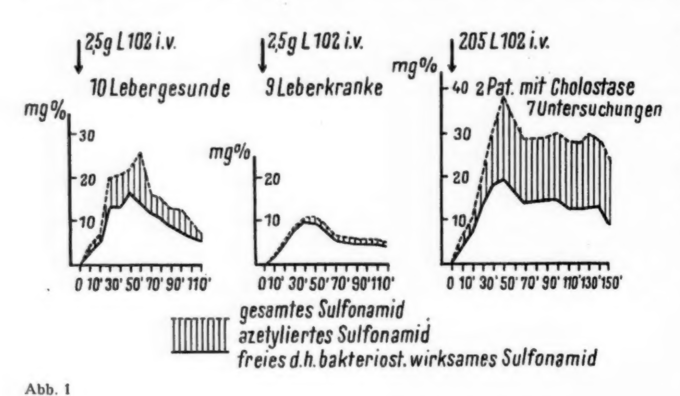


Abb. 1

f) SDMO-Konzentration in der Duodenalgalle nach i.v. Injektion von 2 g

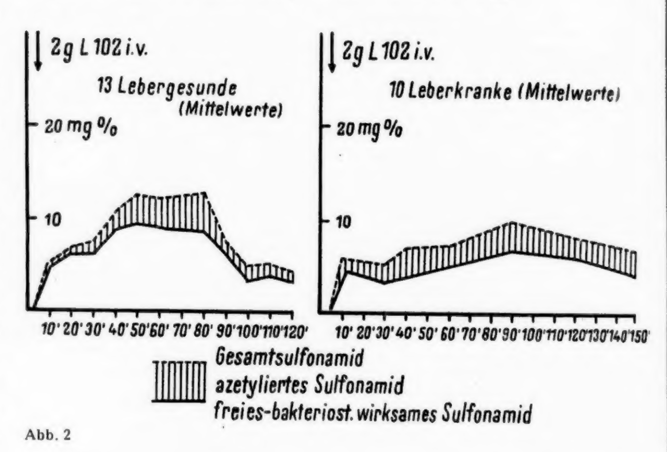


Abb. 2

Der Anstieg der Konzentrationskurve erreicht bei 13 Lebergesunden auch nach 50 Minuten nicht die Werte, wie sie nach der Applikation von 2,5 g SDMO ermittelt wurden. Das Maximum betrug in der 50-Minuten-Fraktion 12,16 mg% für das Gesamt- und 8,94 mg% für freies Sulfonamid. Danach hielt sich etwa über 40 Minuten eine Konzentration von über 8 mg% freiem und 11—13 mg% Gesamtsulfonamid. Eine mittlere Aktivitätsrate von 80% wurde in den einzelnen Galleportionen nicht unterschritten. Nicht so eindrucksvoll wie bei den Versuchen mit 2,5 g SDMO war der Unterschied zwischen den Sulfonamidwerten, die bei Lebergesunden und Leberkranken mit 2 g SDMO ermittelt wurden. Bei 10 Leberkranken waren die mittleren SDMO-Konzentrationen in der Duodenalgalle niedriger, das Maximum wurde nach 90 Minuten gefunden (10,20 mg% Gesamtsulfonamid und 7,81 mg% freies Sulfonamid). Nach 150 Minuten waren bakteriostatisch wirksame Spiegel von 3,37 mg% nachweisbar.

g) Konzentration von SDMO in der Duodenal- und Fistelgalle bei oraler Dauermedikation

Die Abb. 3 zeigt die Konzentrationen an freiem Sulfonamid in der Duodenal- und Fistelgalle, die unter oraler Dauer-

medikation bei einer Dosierung von 2 g/die, 1 g/die, 1 g/die usw. bei 19 Patienten zu verschiedenen Entnahmezeiten nach der Medikation gewonnen wurden.

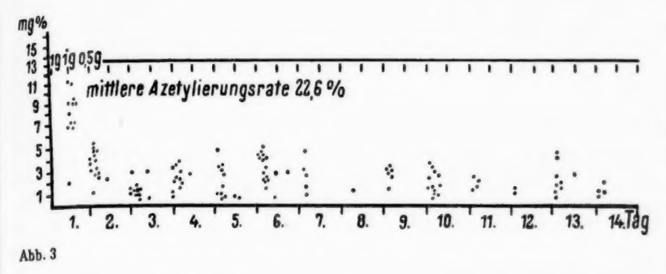


Abb. 3

Werden am ersten Behandlungstag innerhalb von 12 Stunden 1,5 g SDMO oral verabfolgt, so resultieren Spiegel, die die 10-mg%-Grenze deutlich überschreiten (der höchste Wert bei einer Patientin mit Gallenfistel = 14,8 mg% freies Sulfonamid).

Weitere Gaben von je 0,5 g SDMO 12 Stunden und 24 Stunden nach der ersten Verabfolgung führen nach 3—4 Stunden zu Sulfonamidkonzentrationen in der Galle, die im Mittel um 4 mg% liegen. Am Anfang des dritten Behandlungstages sinken die Spiegel in der Galle auf durchschnittlich 2 mg% ab und halten sich in den folgenden Tagen um 2,5—3,5 mg%. Hohe SDMO-Spiegel ließen sich erzielen, wenn zur Normdosierung (2 g, 1 g, 1 g usw. oral) zusätzlich im Abstand von 3 Tagen 2 g des Sulfonamids i.v. verabreicht werden (siehe Abb. 4).

Die Normdosierung führte bei einer Patientin, der wenige Tage vor Beginn der Medikation operativ eine Gallenfistel angelegt worden war und die eine entzündliche Beteiligung der Gallengänge klinisch und mikrobiologisch aufwies, nach einwöchiger Behandlung nicht zum gewünschten Erfolg. Offenbar waren Resorptionsstörungen für den relativ niedrigen Sulfonamidgehalt in der Fistelgalle verantwortlich. Im Gallensediment waren Leukozyten vorhanden, auf den üblichen Routinenährmedien ließen sich reichlich Bacterium coli haemolyticum, spärlich Staphylococcus albus und mäßig viel Enterokokken züchten. Diese pathogene Flora war auch nach der einwöchigen Therapie in gleicher Zahl in der Galle nachzuweisen. Als am 9. und 12. Behandlungstage zusätzlich 2 g SDMO i.v. appliziert worden waren, wurden am gleichen Tag Konzentrationen von 10 und 12 mg% für freies Sulfonamid gemessen, am 10. und 13. Tage fanden sich immer noch Spiegel zwischen 4 und 6 mg%. Aus der Kontrollprobe konnten nurmehr mäßig viele Enterokokken isoliert werden, die schon vor der Therapie gegen das Chemotherapeutikum unempfindlich waren. Auch die entzündlich bedingten Zellelemente fehlten im Sediment. Parallel ging eine eindeutige klinische Besserung mit Normalisierung der subfebrilen Temperaturen, Rückbildung der Leukozytose und der BKS-Beschleunigung sowie eine Hebung des Appetits.

h) S D M O - A n r e i c h e r u n g i n d e r G a l l e n b l a s e

In früheren Mitteilungen wurde darauf hingewiesen (6, 7), daß eine funktionstüchtige Gallenblase durch ihre resorptive Kraft Antibiotika und Sulfonamide in ihrem Inhalt anreichert. Im folgenden wird bewiesen, daß höhere SDMO-Konzentrationen in der Blasengalle als in der Lebergalle auftreten. 4 Patienten, die wegen einer Cholelithiasis zur Cholezystektomie in die Chirurgische Universitätsklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. G. *Hegemann*) überwiesen worden waren, erhielten drei Stunden vor dem Eingriff 2 g SDMO i.v. injiziert. Nach Entfernung des Organs wurde der Inhalt der Gallenblase der Sulfonamidbestimmung zugeführt, zweimal konnte auch die mittels Punktion erhaltene Choledochusgalle untersucht werden. Die Sulfonamidkonzentration in der Gallenblasenwand wurde einmal geprüft (Tab. 2).

Nachdem das Sulfonamidmaximum im Serum überschritten war, ließen sich im Inhalt von 3 Gallenblasen, deren Funktion nicht völlig aufgehoben war, Konzentrationen nachweisen, wie sie weder in der Fistelgalle noch in den meisten Fällen der geprüften Duodenalgallen unter gleichen Untersuchungsbedingungen gefunden werden. Niedrige, doch bakteriostatisch wirksame Spiegel zeigten sich im Inhalt einer funktionslosen Gallenblase, welche infolge eines Verschlusses am Ductus cysticus vom Gallenstrom isoliert war. Die relativ hohen Konzentrationen in der Gallenblasenwand sind jedoch nicht mit Sicherheit als zuverlässige Gewebsspiegel anzusehen, zumal es nur sehr schwer gelingt, ein entzündetes Organ völlig blutfrei auszuwaschen. Unseres Erachtens sind die Mengen an freiem SDMO teilweise auf Blutbeimengungen im Material zu beziehen.

Eine weitere Bestätigung höherer Konzentrationen in der Blasengalle als in der Lebergalle sahen wir bei den Untersuchungen von Gallengesunden, welche SDMO über mehrere Tage oral verabfolgt bekommen hatten.

3 Patienten mit normalem Füllungsbild der Gallenblase nach oraler Telepaquegabe und einer sehr guten Gallenblasenkontraktion wiesen die Symptome einer starken vegetativen Fehlregulation auf. Es ist anzunehmen, daß der Sondenreiz allein bei dieser Gruppe zu einer prompten Ausschüttung von Blasengalle in den Dünndarm geführt hat (Tab. 3).

i) U r i n a u s s c h e i d u n g v o n S D M O

Wir verfolgten die Ausscheidung des SDMO während der oralen Medikation über 14 Tage bei 4 Patientinnen.

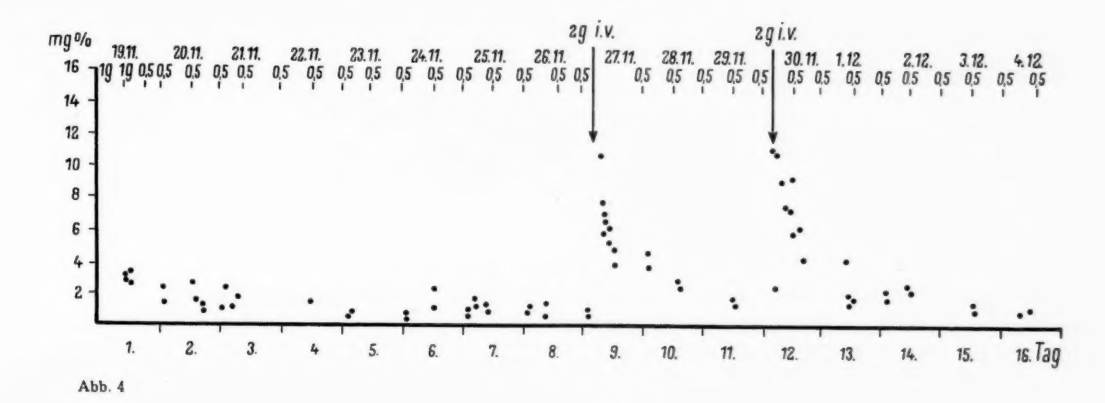


Abb. 4

Tabelle 2

SDMO-Konzentrationen im Inhalt und in der Wand exstirpierter Gallenblasen

Nr.	Name	Diagnose: Gallenprobe:	Sulfonamidkonzentration freies	azetyliertes	Ges.-Sulfon.
1.	L.	Cholelithiasis part. Verschluß-syndrom: Choledochusgalle 2½ Std. n. 2 g SDMO i.v.	16,45 mg%	4,70 mg%	21,15 mg%
		Blasengalle	27,02 mg%	9,22 mg%	36,24 mg%
2.	W.	Cholelithiasis (schwach positives Cholezystogramm) Blasengalle 3 Std. n. 2 g SDMO i.v.	27,50 mg%	0,20 mg%	27,70 mg%
3.	F.	Cholelithiasis (positives Cholezystogramm) Blasengalle 3 Std. n. 2 g SDMO i.v.	52,70 mg%	0,00 mg%	52,70 mg%
4.	E.	Cholelithiasis chron. rez. Cholezystitis Zystikusverschluß 3 Std. n. 2 g SDMO i.v.			
		Serum	8,52 mg%	0,38 mg%	9,20 mg%
		Choledochusgalle	4,89 mg%	0,52 mg%	5,41 mg%
		Blasengalle	6,80 mg%	0,00 mg%	6,80 mg%
		Gewebekonz. i. d. Gallenblasenwand	6,00 mg%	0,00 mg%	6,00 mg%

Es zeigte sich, daß bei einer Dosis von 2 g, 1 g, 1 g usw. täglich die Gesamtmenge des eingenommenen Sulfonamids am Ende des dritten Tages mit dem Harn ausgeschieden wird, wobei etwa 75% des am ersten Tage verabreichten SDMO auch im ersten 24-Stunden-Harn nachgewiesen werden können. Nach dem dritten Tage wird mit wenigen Ausnahmen die zugeführte Tagesdosis im Urin gefunden.

Tabelle 3

SDMO-Konzentration in der Duodenalgalle nach Auslösung des Reflexes durch den Sondenreiz

Nr.	Name	Behandlungstag und Zeit zwischen letzter Gabe und D-Sondierung:	mg% 10 Minuten frei	Ges.-S.	20 Minuten frei	Ges.-S.	30 Minuten frei	Ges.-S.
1.	E.	2½ Std. n. letzter oraler Gabe von 1 g SDMO (9. Behandlungstag, insgesamt 13,5 g)	27,80	27,95	30,20	30,85	3,15	4,04
2.	W.	4 Std. n. letzter oraler Gabe von 0,5 g SDMO (3. Behandlungstag, insgesamt 2,5 g)	33,13	46,23	11,38	21,50	4,58	16,50
3.	SCH:	2 Std. n. letzter Gabe von 0,5 g SDMO (6. Behandlungstag, insgesamt 9,5 g)	18,50	22,70	2,48	3,76		

Wurden zur Normaldosis noch 2 g SDMO i.v. injiziert, so dauerte es höchstens 48 Stunden, bis die Summe der oralen und parenteralen SDMO-Menge von der Niere vollständig eliminiert worden war.

Die mittlere Azetylierungsrate betrug 65%. Nach Untersuchungen von *C. G. vom Bruck* und anderen (4) werden im Harn als Hauptkomponenten SDMO, Azetyl-SDMO und Sulfanilamid gefunden. Eine Koppelung an Glukuronsäure wurde nicht beobachtet. Das analytisch bestimmte „Azetyl-SDMO" (Differenz Gesamtsulfonamid — freies Sulfonamid) stellt also in Wirklichkeit eine Mischung unterschiedlich gebundenen Sulfonamids dar. Durch die Vielzahl der Substanzen wird die Gesamtlöslichkeit derart erhöht, daß es zu keiner Auskristallisation der Sulfonamide in den Harnkanälchen kommen kann. Trotz der hohen Azetylierungsrate werden auf Grund eigener Beobachtung bakteriostatisch wirksame Sulfonamidspiegel im Urin erreicht, da die gute Elimination für insgesamt hohe Konzentrationen im Urin sorgt.

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verf.: Dr. med. G. Gerner, Erlangen, Med. Univ.-Klinik, Krankenhausstr. 12.

DK 615.778.25 - 034 : 616.36 - 008.8

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. h. c. L. *Heilmeyer*)

Zur Behandlung des chronischen Harninfektes mit langwirkenden Sulfonamiden

von H. J. KÄHLER, G. MÖSSNER, K. TH. FRANK und E. WEGNER

Zusammenfassung: 26 Patienten mit einem chronischen unspezifischen Harninfekt wurden mit einem langwirkenden Sulfonamid, und zwar entweder mit Sulfamethoxypyridazin, Sulfaphenazol oder Sulfadimethoxin behandelt. Unter Zugrundelegung objektiver Kontrollkriterien ergab sich kein ausreichender Behandlungserfolg. Abgesehen von einer Resistenz eines Teils der Harninfektserreger gegen Sulfonamide wird als Ursache der Therapieversager angenommen, daß die bakteriostatisch wirksamen Harn- und Gewebsspiegel der zur Anwendung gekommenen Substanzen unzureichend sind. Die Ergebnisse bestätigen ähnliche in der Literatur bereits mitgeteilte Beobachtungen. Zur Behandlung leichter und mittelschwerer Harninfekte werden daher nach wie vor Nitrofurantoin oder Sulfanilylcarbamid, für schwere Fälle Sulfisoxazol und Chloramphenicol empfohlen.

Summary: 26 patients suffering from a chronic, non-specific urine infection were treated with a sulphonamide of protracted effect, namely, either sulphamethoxypyridazine, or sulphaphenazol, or sulphadimethoxine. According to objective control criteria the treatment did not reveal any adequate success. It is assumed that the cause for the failure of the therapy is, in addition to a resistance against sulphonamides on the part of some of the urine infection inciters, the insufficiency of the bacteriostatically effective urine and tissue levels of the substances applied. The results confirm similar observations already reported in literature. Therefore, nitrofurantoine or Sulfanilylcarbamide are still recommended for the treatment of slight and medium urine infections, and Sulfisoxazol and Chloramphenicol for severe cases.

Résumé: 26 malades atteints d'une infection chronique non spécifique des voies urinaires ont été soumis a un traitement avec un sulfamide à action prolongée, soit de la sulfaméthoxypyridazine, soit du sulfaphénazol ou de la sulfadiméthoxine. En prenant pour base des critères de contrôle objectifs, les auteurs n'enregistrèrent aucun résultat suffisamment convaincant. Abstraction faite d'une résistance d'une partie des agents pathogènes de l'infection urinaire contre les sulfamides, ils admettent que l'échec de la thérapeutique est dû à l'insuffisance des taux bactériostatiquement efficaces, dans l'urine et le tissu, des substances utilisées. Les résultats confirment des observations analogues déjà consignées dans la bibliographie. Pour le traitement d'infections légères et de moyenne gravité des voies urinaires, les auteurs, pour cette raison et comme auparavant, recommandent la nitrofurantoïne ou le sulfanilylcarbamide, et pour les cas graves, le sulfisoxazol et le chloramphénicol.

Nahezu 30 Jahre sind vergangen, seit *Domagk* die heilende Wirkung einer Sulfonamidverbindung, die später unter dem Namen Prontosil in die Klinik eingeführt wurde, auf die experimentelle Streptokokkeninfektion der Maus beobachtete. Der Wirkungsmechanismus dieses die Vermehrung von Mikroorganismen hemmenden Effektes konnte auf der Basis einer chemischen Strukturanalogie im Sinne eines Antimetabolismus gedeutet werden. Die Einführung der Sulfonamide mit ihrer für die Bakteriostase entscheidenden SO_2NH_2-Gruppe in die Therapie bakterieller Erkrankungen brachte vielen kranken Menschen Hilfe und Heilung. Früher mit einer hohen Letalität belastete Infektionen, wie die Puerperalsepsis, die Meningitis epidemica, die Pneumokokkenpneumonie und die bakterielle Ruhr, konnten jetzt chemotherapeutisch größtenteils beherrscht und in ihrem Krankheitsablauf kausal so beeinflußt werden, daß die typische Symptomatik des unbehandelten Infektes heute fast zu einer Seltenheit und der jüngeren Ärztegeneration nur noch aus Lehrbüchern bekannt ist.

Auf der Suche nach wirksameren und besser verträglicheren Präparaten führte die Entwicklung über das Sulfapyridin (Dagenan) und Sulfathiazol (Cibazol) zu den Sulfapyrimidinen, auch optimale oder **Spitzensulfonamide** genannt, von denen das Sulfadiazin (Pyrimal, Debenal), Sulfamerazin (Pyrimal-M, Debenal-M), Sulfadimetin (Aristamid, Elkosin) und das Sulfamethazin (Diazil) erwähnt seien. Schließlich kam noch das vor allem durch seine günstigen Löslichkeitsverhältnisse charakterisierte Sulfisoxazol (Gantrisin) hinzu. Unter diesen Verbindungen ragt die bakteriostatische Wirksamkeit des Sulfadiazins deutlich heraus (*Domagk*, 1957), so daß es sich zum Vergleich der Wirkungsintensität, wie aber auch zur Substituierung bei der Entwicklung neuer Substanzen anbietet (Palldin).

Konnte somit auf der einen Seite der klinische Effekt weiter gesteigert werden, so blieben doch andererseits **Rückschläge** durch das Auftreten Sulfonamid-resistenter Keime mit weiterer Einschränkung des bakteriellen Wirkungsspektrums und durch unerwünschte Arzneimitteleffekte leider nicht aus. Die Häufung dieser Phänomene wurde z. T. durch die Anwendung von Sulfonamiden in der Therapie banalster, auch vornehmlich virusbedingter Infekte sehr gefördert. Solche unerwünschten Effekte bestanden vor allem in der gefürchteten Anurie — selten bedingt durch eine toxisch-allergische Nephrose, meist die Folge einer intratubulären Auskristallisation schwer löslicherer Sulfonamidverbindungen. Sie bestanden auch in multiformen allergischen Erscheinungen und toxischen Schäden des Blutes sowie anderer Organe.

So war es verständlich, daß sich das klinische Interesse zeitweilig mehr anderen in der Zwischenzeit entwickelten Bakteriostatika, insbesondere den **Antibiotika**, zuwandte. Doch zeigten die Erfahrungen sehr bald, daß eine Behandlung mit Antibiotika und den ihnen nahestehenden Chemotherapeutika desgleichen durch das Resistenzproblem und neben toxischallergischen Erscheinungen speziell durch eine nachteilige Beeinflussung der physiologischen Keimflora des Atmungs- und Verdauungstraktes getrübt wurde.

Die Enttäuschung der an die Antibiotika geknüpften Erwar-

tungen lenkte erneut die Aufmerksamkeit auf die Sulfonamide. Dieses um so mehr, als man jetzt früher weniger beachtete oder noch nicht feststellbar gewesene Vorzüge an ihnen erkannte. Neben der hohen Wirkungsintensität der erwähnten optimalen Sulfonamide wurde besonders hervorgehoben, daß sie, was Häufigkeit und Schwere ihrer unerwünschten Effekte betrifft, bei einem Vergleich mit den Antibiotika durchaus besser abschneiden, daß vor allem durch die Bevorzugung des Sulfisoxazols, des Sulfadimetins oder der Sulfapyrimidin-Tripel-Präparate mit den günstigen Löslichkeitsbedingungen ihres freien und azetylierten Anteiles die Gefahr der Kristallurie erheblich gemindert werden kann (*Lehr*, 1957), daß weiterhin die Entwicklung resistenter Keime relativ langsam erfolgt und dann eine Kreuzresistenz gegen andere Antibiotika nicht besteht. Schließlich war ihr Vorteil in der oralen Applizierbarkeit und in ihrer Wirtschaftlichkeit zu erblicken. Ein Nachteil blieb jedoch auch jetzt noch die hohe Tagesdosis und die damit verbundene große Tablettenzahl, was entsprechende unangenehme Beschwerden von seiten des Magen-Darm-Traktes häufig zur Folge hatte.

So war zu erwarten, daß die Entwicklung der sog. **Langwirkenden Sulfonamide** (sulfamidés-retard, long-acting sulfonamides, oft fälschlich auch als Depot-Sulfonamide bezeichnet) sehr rasch das Interesse auf sich lenken würde, da sie das Dosierungsproblem auf eine neue Basis zu stellen versprach. Im Zusammenhang mit der Einführung der oralen Antidiabetika und Salidiuretika vom Sulfonamidtyp entlehnte man einen kulturgeschichtlichen Begriff und sprach, wie schon bei den optimalen Sulfonamiden, erneut von einer „Renaissance der Sulfonamide". In kurzer Folge wurden drei Substanzen nach vorheriger Erprobung in die Klinik eingeführt:

1. Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn, Kynex *„Lederle"*, Myasul, Midicel, Davosin, Sultirène),
2. Sulfaphenazol (Orisul),
3. Sulfadimethoxin (Madribon).

Hinsichtlich der bakteriologischen und pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzen muß im Rahmen dieses vornehmlich klinisch orientierten Berichtes auf die entsprechende Originalliteratur verwiesen werden (Sulfamethoxypyridazin: *Neipp et al., Roepke et al., Jones, Jackson, Ross et al., Finland et al., Rentchnik*; Sulfaphenazol: *Schmidt et al., Eger et al., Neipp et al., Rentchnik et al., Torres, Goldhammer, Bachmann et al., Weber*; Sulfadimethoxin: *Fust, De Lorenzo et al., Schnitzer et al., Koeschlin et al., Rentchnik et al.*).

Zusammenfassend ergeben sich hieraus folgende **wesentliche Eigenschaften der langwirkenden Sulfonamide,** wobei auch auf die Ausführungen von *Siegenthaler* und *Walter* hingewiesen sei. 1. Rasche Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt, so daß bereits wenige Stunden nach der oralen Zufuhr den älteren Sulfonamiden vergleichbare Blutplasmaspiegel erreicht werden. Sulfamethoxypyridazin erzielt die höchsten Werte. 2. Langanhaltende Blutplasmawerte nach einmaliger oraler Zufuhr mit einer Halbwertszeit, die diejenige der älteren Sulfonamide um ein Mehrfaches übersteigt und für Sulfamethoxypyridazin sowie Sulfadimethoxin etwa 30—40 Std. beträgt. Der Azetylierungsanteil ist im Blut relativ niedrig, er beträgt 10—15%. Der Bindung an die Bluteiweißkörper ist bisher wenig Beachtung geschenkt worden. Für Sulfamethoxypyridazin soll sie nach *Roepke u. Mitarb.* im Tierversuch je nach Konzentration 51—71% betragen. 3. Ausreichende Gewebs- und Körperflüssigkeitsspiegel, auch die Lebergallenpassage wurde beschrieben. 4. Langsame und verzögerte Ausscheidung mit dem Harn in hoher gut löslicher Glukuronidbindung (Sulfamethoxypyridazin 15—20%, Sulfadimethoxin 80%), bei niedriger Nierenclearance und unterschiedlicher Azetylierungsrate (Sulfamethoxypyridazin: 25 bis 60%, die übrigen 15—30%). Die Löslichkeit der freien Substanz in Wasser bei pH 5,5—6,5 liegt bei Sulfamethoxypyridazin und Sulfaphenazol zwischen 100 und 150 mg%, bei Sulfadimethoxin nur zwischen 7,5 und 30 mg%. 5. Geringe Anfangs- und Erhaltungsdosis. Zur Behandlung von Erwachsenen wird für das Sulfamethoxypyridazin und Sulfadimethoxin eine Anfangsdosis von 1,0 g und eine Erhaltungsdosis von tgl. 0,5 g (= 1 Tablette) angegeben, also eine einfache Rechnung. Es stehen handelsfertige Packungen mit 5 und 10 Tabletten zur Verfügung. Für Sulfaphenazol wird für die ersten 1—3 Tage eine Dosis von 2,0 g und danach eine Erhaltungsdosis von tgl. 1 g angegeben (= 2 Tabletten). Nur für schwere Fälle soll die Dosis der beiden ersten Substanzen jeweils verdoppelt werden, für Sulfaphenazol bei tgl. 2 g stehenbleiben. Über die Behandlungsdauer werden keine so exakten Angaben gemacht, da sie sich ja gewöhnlich auch nach der Lage des Krankheitsfalles richtet. Doch läßt die Tablettenzahl der handelsfertigen Packungen erkennen, was angestrebt wird. 6. Niedrige akute und chronische Toxizität im Tierversuch und geringe unerwünschte Effekte beim Menschen bei den oben angegebenen Dosen. 7. Das antibakterielle Wirkungsspektrum entsprach im wesentlichen dem der älteren Sulfonamide. Neue Indikationsgebiete konnten also nicht erschlossen werden. Die langwirkenden Sulfonamide erwiesen sich ebenfalls damit in vitro und im Tierexperiment als bakteriostatisch wirksam gegen: Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken, Pneumokokken, K. pneumoniae, E. coli, H. influenzae, B. proteus, Ps. aeruginosa, Salmonellen, Schigellen, wenn auch unterschiedlich von Substanz zu Substanz und von Keimart zu Keimart.

Hieraus ergaben sich folgende **Indikationsgebiete:** bakterielle Erkrankungen der Atmungsorgane, des Magen-Darm-Traktes, der Gallenwege, der Haut und des Urogenitaltraktes. Auch bakterielle Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, Tonsillen und des Mittelohres wurden in das Indikationsgebiet aufgenommen, schließlich auch eine prophylaktische und Langzeitverordnung empfohlen, was bei den älteren Sulfonamiden wegen der Keimresistenzentwicklung und der Gefahr toxisch-allergischer Schäden abgelehnt worden war.

Im folgenden soll nun über eigene Erfahrungen bei der Verwendung der drei langwirkenden Sulfonamide bei der Behandlung von 26 Patienten mit einer **chronischen, unspezifischen, bakteriellen Krankheit der Harnwege** berichtet werden. Auf das Behandlungsergebnis konnte der *eine von uns (K.*, 1959) kürzlich bereits andeutungsweise aufmerksam machen. Veranlassung zu dieser systematischen Prüfung waren eine Reihe therapeutischer Versager und ähnliche Beobachtungen in der Literatur, die, auch wenn dieses dort nicht immer direkt ausgesprochen wird, eine Bezweiflung der Wirksamkeit der langwirkenden Sulfonamide in der Therapie des chronischen Harninfektes zu unterstreichen schienen. Die Prüfung wurde an chronischen Harninfekten durchgeführt, da diese Krankheit u. E. mit die beste Objektivierungsmöglichkeit eines chemotherapeutischen Heilungseffektes bietet, vorausgesetzt, daß man sich hierbei auch tatsächlich objektiver und vom Untersucher weitgehend unabhängiger Prüfungsmethoden bedient. Die Beurteilung am Harninfekt wurde auch deswegen gewählt, da auf diesem Gebiet bereits eigene Erfahrungen vorliegen (*Kähler*, 1955, 1957, 1959). Mehr oder weniger gutartige bakterielle Krankheiten mit spontaner Rückbildungstendenz sind für die Prüfung der klinischen Brauchbarkeit von Sulfonamiden auf der anderen Seite nicht geeignet. *Mark*

(1959) wies auf die Notwendigkeit hin, daß auch bei den großen Fortschritten der modernen Chemotherapie ein Weg zur vergleichenden Beurteilung neuer Heilverfahren gefunden werden muß. Da auf diesem Gebiet noch manches im argen zu liegen scheint, bedeutete die Organisation einer Konferenz über „Controlled clinical trials" von seiten des „Council for International Organizations of Medical Sciences" im März 1959 in Wien einen erfreulichen Lichtblick.

Zusammensetzung der Kranken: 11 Frauen und 15 Männer, zusammen also 26 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg, die an einem chronischen Infekt der Harnwege litten, wurden entweder mit Sulfamethoxypyridazin, Sulfaphenazol oder Sulfadimethoxin einer konservativen Behandlung unterzogen. Das Alter der weiblichen Kranken lag zwischen 26 und 71 Jahren, im Mittel bei 56,5 Jahren, das Alter der männlichen Kranken zwischen 15 und 75 Jahren, im Mittel bei 50,4 Jahren. Die Anzahl der Patienten wäre noch erweitert worden, wenn der Verlauf der Prüfung dieses gerechtfertigt hätte. Eine operative oder sonstwie aktive Maßnahme war bei diesen Kranken im Augenblick nicht angezeigt, nicht durchführbar oder bereits früher ohne nachhaltigen Erfolg unternommen worden.

Bei den weiblichen Patienten handelte es sich um folgende urologische Krankheiten:

einmal Zystitis bei Querschnittslähmung
einmal karzinomatöse Ureterstenose mit beginnender Hydronephrose li.
dreimal Zystitis infolge postapoplektischer-Sphinkterparese
zweimal Pyelonephritis (davon einmal mit Paranephritis)
viermal Zystitis ohne gröbere organische Veränderungen (einmal hämorrhag.)

Bei den männlichen Patienten handelte es sich um folgende urologische Erkrankungen:

einmal Prostatitis
einmal Pyelonephritis
einmal Zystitis und Epididymitis bei Prostatahypertrophie
viermal Zystitis bei Prostatahypertrophie
einmal Zystitis bei Blasenpolyposis
einmal Zystitis infolge postapoplektischer Sphinkterparese
fünfmal Zystopyelitis im Rahmen konsumierender interner Erkrankungen.
einmal pyelonephritischer Mischinfekt bei Nieren-Tbk.

Vor Beginn der Behandlung konnten folgende Keime aus dem Harn gezüchtet werden:

Keimart	Frauen	Männer	zusammen
B. coli u. Koligruppe	8	7	15
Enterokokken	5	4	9
B. proteus	2	—	2
Staph. aureus	—	1	1
H. influenzae	—	1	1
Keine Bakterien	—	3	
Nicht bestimmt	3	1	
Mischkulturen	5 (2mal B. coli, Enterokokken, B. proteus; 3mal B. coli, Enterokokken)	2 (1mal Staph. aureus, H. influenzae; 1mal B. coli, Enterokokken)	

Da bei einem gewissen Prozentsatz der Stämme mit einer Resistenz gegen Sulfonamide zu rechnen war, mußte zweifellos im voraus einer bestimmten Anzahl von Therapieversagern entgegengesehen werden.

Therapeutische Verordnungsweise und Beurteilung des Arzneimitteleffektes: Nachdem der klinische Befund und die Vorgeschichte die Diagnose gesichert und die Patienten für die Prüfung einer Sulfonamidwirkung als geeignet angesehen wurden, erhielten diese eines der drei Sulfonamide in einer Dosierung, wie sie bisher von klinischer Seite wie auch von den Herstellern empfohlen wurde. Die Auswahl der Patienten für die Behandlung mit einem bestimmten Sulfonamid hing nicht von der Art der Erkrankung ab, sondern war insofern dem Zufall überlassen, als auf den verschiedenen Allgemeinstationen der Klinik, die kein ausgewähltes Krankengut behandeln, nur eines der drei Sulfonamide verordnet wurde. Die Autoren hatten im übrigen auf die Prüfung selbst keinen Einfluß, sondern haben nur den Plan der Prüfung zuvor festgelegt.

Die Dosierung des Sulfamethoxypyridazins und Sulfamethoxins betrug am ersten Tage 1,0 g (= 2 Tabletten), in den folgenden Tagen tgl. 0,5 g. Sulfaphenazol wurde drei Tage lang mit tgl. 2,0 g (= 2×2 Tabletten), in den folgenden Tagen mit jeweils 1,0 g verordnet. Um die Möglichkeit einer zu kurzen Behandlungszeit auszuschließen, wurden alle drei Substanzen bei sämtlichen Patienten über 10 Tage lang verschrieben.

Zur Beurteilung des Heileffektes wurden zunächst wie üblich die Beeinflussung der Beschwerden, der Körpertemperatur usw. herangezogen. Darüber hinaus wurde aber vor allem nach Abschluß der Behandlung und einem 2- bis 3tägigem Intervall eine Kontrolle des bakteriologischen Ausgangsbefundes und des Harnsedimentes neben dem eventuellen Eiweißgehalt durchgeführt. Um die große Fehlermöglichkeit der üblichen mikroskopischen Harnsedimentuntersuchung auszuschließen, wurden eine quantitative Auszählung korpuskulärer Harnbestandteile, besonders der Leuko- und Erythrozyten, im Dreistundenharn durchgeführt (modifizierte Methode nach *Kerp, Merker* und *Frey)* und die erhaltenen Werte mit einer entsprechenden Untersuchung vor Therapiebeginn verglichen. Als Normalwerte wurden für die Leukozyten-Ausscheidung 4000/Min., für die Erythrozyten-Ausscheidung 2000/Min. angesehen. Um diese subtile Verlaufskontrolle nicht zu überwerten, wurde auch dann noch von einer entscheidenden Besserung des entzündlichen Harnbefundes gesprochen, wenn zwar die Normalwerte noch nicht ganz erreicht, jedoch vorher stark erhöht gewesene Zellwerte (etwa 100 000—300 000) ein deutliches Absinken auf z. B. 6000—10 000 Zellen erfahren hatten. Weiterhin wurde auf unerwünschte Effekte geachtet.

Ergebnisse: Die Behandlungsergebnisse bei der Verordnung der drei langwirkenden Sulfonamide an 26 Patienten mit einem chronischen Harninfekt gehen aus der folgenden Übersicht hervor:

Sulfonamid	Anzahl d. Patienten	Deutl. subj. Besserung	Harnkultur steril	Harnsediment normal	Harnsediment u. Kultur normal
Sulfamethoxypyridazin	9	3	2	3	Ø
Sulfaphenazol	7	1	2	Ø (1mal nicht geprüft)	Ø
Sulfadimethoxin	10	2	2	2	1
zusammen	26	6	6	5	1 (!)

Das schlechte und für die Klinik nicht ausreichende Behandlungsergebnis, das außerdem auch keinen Unterschied in der Wirksamkeit der einzelnen Sulfonamide erkennen läßt und das hier nach einer insgesamt 10tägigen Behandlungsdauer erzielt wurde, muß noch durch einige Einzelbeobachtungen ergänzt werden. Während eine fast nie zu beobachtende Besserung einer zuvor beschleunigt gewesenen BSG unter Berücksichtigung der Lebensdauer der Serumeiweißkörper und dem hier gewählten Beobachtungszeitraum nicht einmal weiter herausgestellt werden soll, so muß doch die Tatsache eine gebührende Erwähnung finden, daß unter oder am Ende der Behandlung mehrfach ein bakteriell-entzündlich bedingter Fieberschub auftrat. In einem z. B. mit Sulfaphenazol behandelten Fall stiegen die Temperaturen auf 39° C unter der Therapie

an und entsprechende Beschwerden traten im verstärkten Maße auf. Übergang auf Dosulfin führte sofort zu einem Absinken des Fiebers, Normalisierung des Harnsedimentes und Rückgang der Beschwerden, wenn auch keine Sterilität des Harnes erreicht wurde. Bei einem Fall, einer mit Sulfadimethoxin behandelten Zystitis bei Querschnittslähmung, mußte das Sulfonamid am 4. Tage ebenfalls wegen erheblicher Zunahme der Beschwerden abgesetzt und auf ein anderes Chemotherapeutikum übergegangen werden. Ein Keimwechsel wurde unter der Behandlung in 7 Fällen beobachtet (3mal nach Sulfaphenazol, 2mal Sulfamethoxypyridazin, 2mal Sulfadimethoxin). Folgende Keimarten traten neu auf: B. coli 2mal, B. proteus 1mal, Enterokokken 3mal, Ps. aeruginosa 1mal, Staph. albus (Koagulase-negativ) 1mal.

An unerwünschten Arzneimitteleffekten wurde nur einmal nach der Einnahme von Sulfamethoxypyridazin ein sofortiges Erbrechen gesehen. Der Zusammenhang scheint fraglich zu sein. Allergische Symptome, sonstige Beschwerden von seiten des Verdauungstraktes wurden niemals beobachtet, auch keine Kristallurie (die sich auch bei der quantitativen Harnsedimentsuntersuchung hätte auffinden lassen müssen).

Diskussion

Die hier mitgeteilten Behandlungsergebnisse lassen erkennen, daß die sog. langwirkenden Sulfonamide mindestens bei der im allgemeinen empfohlenen und auch hier verwandten Dosierung für die Therapie des chronischen Harninfektes selbst bei einer Applikationsdauer von 10 Tagen nicht geeignet sind. Kürzere Behandlungszeiten scheinen erst recht ungeeignet zu sein. Bei zwei Fällen, die nach Ablauf der vollen Behandlungsperiode wenigstens einen normalisierten Sedimentsbefund aufwiesen, hatte eine Stichprobe am vierten Tage noch keine eindeutige Besserung erkennen lassen.

Diese ungünstigen Ergebnisse stellen nicht unbedingt eine besondere Überraschung dar. Scheidet man erfolgreiche Resultate in der Behandlung akuter Harninfekte im voraus aus, da diese wegen der häufigen spontanen Heilungstendenz keine geeigneten Indikatoren darstellen, so kann man beobachten, daß in der Literatur bereits ähnliche Mitteilungen gemacht wurden. *Jackson* und *Grieble* konnten nur bei 30% der mit Sulfamethoxypyridazin behandelten Krankheitsfälle ein klinisches Ansprechen und eine Besserung des Harnsedimentes feststellen. In einer weiteren Mitteilung berichteten die gleichen Autoren (*Grieble* und *Jackson,* 1958), daß nur 24% ihrer chronischen Harninfekte klinisch und nur 21% bakteriologisch ansprachen, obwohl z. T. mehrwöchige Behandlungen durchgeführt worden waren. *Walker* und *Hamburger* wiesen darauf hin, daß so gut wie nur Koliinfekte ansprachen. *Leming u. Mitarb.* machten keine genauere Aufgliederung ihrer Harninfekte und erzielten doch nur in 3 von 12 Fällen einen sehr guten Effekt mit Sulfadimethoxin. *Ironson* und *Patel* mußten bei 3 von 10 Patienten, die vor und nach einer transurethralen Prostataresektion unter Sulfadimethoxin standen, wegen Fieberreaktionen ein anderes Antibiotikum verordnen, ihre übrigen Fälle sind leider nicht nach akuten und chronischen Fällen aufgegliedert. Der von ihnen bestimmte Gewebsspiegel an freier Sulfonamidsubstanz betrug in der Prostata nur 0,35 mg%. Von den 19 von *Glenn u. Mitarb.* als chronische Harninfekte angegebenen und mit Sulfadimethoxin behandelten Fällen sprachen nur 3 Prostatitiden sehr gut. *Schütze* sah bei seinen 4 urologischen Patienten in keinem Falle einen Erfolg mit Sulfadimethoxin. Auch hier traten unter der Behandlung Rezidive und Fieberschübe auf. Eine ganze Reihe der von *Weber* mit Sulfaphenazol behandelten Fälle zeigte „wechselnde Ergebnisse", bei *Waltz* sprachen 12 von 21 Fällen auf Sulfaphenazol nicht an, bei *Nahnsen* sprachen nur 7 von 14 Kindern mit einer Pyurie auf Sulfaphenazol an, und auch bei *Manai* und *Mandelli* war der Effekt auf dieses Sulfonamid in chronischen Fällen weniger deutlich.

Die Frage nach der **Ursache der Therapieversager** kann z. T. durch die partielle Keimresistenz und pharmakologischen Eigenschaften der langwirkenden Sulfonamide eine Beantwortung finden, z. T. muß sie als noch nicht restlos geklärt betrachtet werden. Die Resorptionseigenschaften und Blutspiegelwerte spielen in diesem Zusammenhang eine untergeordnete Rolle. Diese Werte lassen keine direkten Schlußfolgerungen auf die therapeutische Wirksamkeit einer Verbindung zu (*Germer*). Für die Behandlung des chronischen Harninfektes sind neben den im Harn auch die im Gewebe erzielten Sulfonamidkonzentrationen in gleicher Weise von Bedeutung. Zweifellos stellten die gegenüber den älteren Sulfonamiden hier erheblich reduzierten Tagesdosen für die Verträglichkeit einen Vorteil dar. Mindestens um den prozentualen Betrag der verminderten Dosis muß sich aber auch anteilsmäßig die mit dem Harn ausgeschiedene Sulfonamidmenge vermindern, wobei die zeitliche Verzögerung der Ausscheidung hier noch nicht einmal besonders bewertet werden soll. Zwar wurden im Harn von verschiedenen Seiten bakteriostatisch ausreichend erscheinende Sulfonamidkonzentrationen gemessen, doch erhebt sich die Frage, ob bei dem schwankenden Tagesprofil der Wasserdiurese zeitweilig nicht doch unterschwellige Konzentrationen vorliegen und eine echte Depotentfaltung im Harn vereitelt wird. Hinzu tritt die Tatsache der teilweise nicht unerheblichen Azetylierungsrate und die Glukuronidbindung, Veränderungen des Sulfonamids, die mit einem Verlust an bakteriostatischer Wirksamkeit einhergehen. Das hiermit angeschnittene Dosierungsproblem scheint auch auf anderen Indikationsgebieten eine Rolle zu spielen. *Aschenbrenner* betrachtet z. B. 2 g als tgl. Minimaldosis für das Sulfaphenazol und steigert „je nach den klinischen Erfordernissen" auf 3 bis 4 g/Tag, womit man also fast wieder in den Dosisbereich der Spitzensulfonamide eingetreten wäre.

Aus den klinischen Mißerfolgen muß weiterhin bezweifelt werden, daß die Gewebe des Harnsystems vom Sulfonamid ausreichend infiltriert werden. Dem Eindringen in das Gewebe steht wahrscheinlich eine zu große Bindung dieser Sulfonamide an die Bluteiweißkörper entgegen, wie *Wöhler* an der Freiburger Med. Klinik zeigen konnte und die bei den optimalen Sulfonamiden vergleichsweise viel geringer ist. *Walter* und *Heilmeyer* betonten schon 1954 in ihrer Antibiotikafibel, daß die Intensität der Bindung der Sulfonamide an die Serumeiweißkörper für die bakteriostatische Wirksamkeit sowie für die Diffusions- und Exkretionsverhältnisse bedeutsam sei und daß fest an Serumeiweiß gebundene Sulfonamide zwar hohe Serumkonzentrationen aufweisen, aber einen geringen Verteilungsquotienten besitzen und daher nur unterschwellige Gewebskonzentrationen erreichen. Aus diesem Grunde ist auch eine einfache Heraufsetzung der Dosis für einzelne Substanzen wegen der damit verbundenen Kumulationsgefahr und dem Auftreten unerwünschter dosisabhängiger Arzneimitteleffekte nicht möglich. Mindestens erfordert dieses eine häufigere Kontrolle des Sulfonamidspiegels im Plasma, wie es auch *Finland u. Mitarb.* (1957) für eine längere Behandlung mit Sulfamethoxypyridazin vorschlugen.

Für die Behandlung des chronischen Harninfektes sind daher in leichten und mittelschweren unkomplizierten Krankheitsfällen das Nitrofurantoin (Furadantin) und das Sulfanilylcarbamid (Euvernil) mit ihren hohen Harnspiegeln, für die übrigen Fälle das Sulfisoxazol (Gantrisin), das Sulfadimethin

(Elkosin, Aristamid) und das Chloramphenicol (Paraxin, Leukomycin, Chloromycetin) zu bevorzugen. Dieser Behandlungsvorschlag kann auch auf akute Krankheitsfälle ausgedehnt werden, sofern hier eine Chemotherapie nötig werden sollte. Eigene Untersuchungen mit einem neuen substituierten Sulfadiazin (Pallidin) reichen noch nicht zur abschließenden Beurteilung der Wirksamkeit dieser gut verträglichen Verbindung aus.

Da die Einführung der oralen Antidiabetika und der Salidiuretika auf Grund völlig neu erkannter Wirkungseigenschaften bestimmter Sulfonamidverbindungen erfolgte und eine überlegene Wirksamkeit der sog. langwirkenden Sulfonamide gegenüber den bereits länger bekannten Spitzensulfonamiden in Zweifel gezogen bzw. verneint werden muß, erscheint es kaum gerechtfertigt, von einer „Renaissance" oder besser „Rinascimento" der Sulfonamide zu sprechen. Dieser Begriff rechtfertigt sich auch nicht im Hinblick auf eine bessere Verträglichkeit der langwirkenden Sulfonamide, da für die Qualität eines Chemotherapeutikums nicht diese allein, sondern ausschließlich der chemotherapeutische Index entscheidend ist, d. h. das Verhältnis von Dosis tolerata maxima zur Dosis curativa minima.

Schrifttum: Aschenbrenner, R.: M.-Kurse ärztl. Fortbild., 8 (1959), S. 370. — Bachman, D., Pauly, H., Schmidt, W.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1494. — DeLorenzo, W. F., Russomano, R.: Antibiot. Med., 6 (1959), S. 14. — DeLorenzo, W. F., Schumacher, A. M.: Antibiot. Med., 6 (1959), S. 11. — Domagk, G.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 380. — Eger, W., Reincke, A.: Arzneimittel-Forsch., 9 (1959), S. 363. — Finland, M., Jones jr., W. F., Ziai, M., Cherrick, G. R.: Amer. J. med. Sci. (1957), S. 505. — Fust, B., Boehni, E.: Antibiot. Med., 6 (1959), S. 3. — Germer, W. D.: Med. Welt (1960), 2, S. 90. — Glenn, J. F., Johnson, J. R., Semans, J. H.: Antibiot. Med., 6 (1959), S. 49. — Goldhammer, H.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1488. — Grieble, H. G., Jackson, G. G.: New Engl. J. Med., 258 (1958), S. 1. — Ironson, H. P., Patel, C.: Antibiot. Med., 6 (1959), S. 40. — Jackson, G. G., Grieble, H. G.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 493. — Jones, W. F., Finland, M.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 473. — Kähler, H. J.: Z. Urol., 48 (1955), S. 706. — Kähler, H. J.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 482. — Kähler, H. J.: Landarzt, 35 (1959), S. 1246. — Kerp, L., Merker, H., Frey, J.: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 1147. — Koechlin, B. A., Kern, W., Engelberg, R.: Antibiot. Med., 6 (1959), S. 22. — Lehr, D.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 417. — Leming jr., B. H., Flanigan jr., C., Jennings, B. B: Antibiot. Med., 6 (1959), S. 32. — Mark, R. E.: Méd. Hyg. (1959), S. 463. — Manai, G., Mandelli, F.: Gaz. intern. Med., 63 (1958), S. 3329. — Nahnsen, L.: Medizinische (1958), S. 1400. — Neipp, L., Mayer, R. L.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 448. — Neipp, L., Padowetz, W, Sackmann, W., Tripod, J.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 835 u. 858. — Rentchnik, P.: J. suisse Méd., 88 (1958), S. 362. — Rentchnik, P., Lagier, J.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), S. 894. — Roepke, R. R., Maren, T. H., Mayer, E.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 457. — Ross, S., Ahrens, W. E., Zaremba, E. A.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 501. — Schmidt, P., Druey, J.: Helvet. chim. acta, 41 (1958), S. 306. — Schnitzer, R. J., DeLorenzo, W. F.: Antibiot. Med., 6 (1959), S. 17. — Schütze, E.: Med. Klin., 54 (1959), S. 2339. — Siegenthaler, W.: Méd. Hyg. (1959), S. 485. — Torres, A. R.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1611. — Walker, W. F., Hamburger, M.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69 (1957), S. 509. — Walter, A. M.: Méd. Hyg. (1959), S. 484. — Waltz, H.: Med. Klin., 53 (1958), S. 1905. — Weber, H. F. J.: Wien. klin. Wschr., 71 (1959), S. 451. — Wöhler, F.: in Vorbereitung.

Anschr. d. Verff.: Dres. med. H. J. Kähler, G. Mössner, K. Th. Frank und E. Wegner, Freiburg i. Br., Med. Univ.-Klinik, Hugstetter Str. 55.

DK 616.63 - 002.2 - 085.778.25 - 036

Aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Pforzheim (Chefarzt Prof. Dr. Dr. *R. Stodtmeister*)

Klinische und kreislaufanalytische Untersuchungen über eine neue blutdrucksenkende Substanz (CIBA-Su 5864)

von ERIK HOHNLOSER

Zusammenfassung: Es wird über die Erfahrungen mit Ismelin, einem neuartigen blutdrucksenkenden Präparat berichtet. Bis zum Abschluß dieser Arbeit im Dezember 1959 waren 23 Hochdruckpatienten untersucht und behandelt worden. Die hypotensive Wirkung dieses neuen Medikamentes ist sehr zuverlässig. Mittels kreislaufanalytischer Untersuchungen im akuten i.v. Versuch und unter peroraler Dauerbehandlung wird versucht, den Wirkungsmechanismus der neuen Substanz zu erklären, der in einer Hemmung der Impulsübertragung zwischen Nervenendigungen und Gefäßmuskulatur im Sinne einer Sympathikushemmung zu suchen sein dürfte.

Summary: A report is made on experiences with Ismelin, a new blood pressure-lowering preparation used on 23 patients with high blood pressure. The hypotensive effect of this new drug is very reliable. With the aid of circulation-analytical investigations in the acute i.v. test and under peroral permanent treatment, an attempt is made to explain the effect mechanism of the new substance. This mechanism probably consists in an impedance of the impulse relay from the nerve ends to vessel muscles, in the sense of an impedance of the sympathetic nerve.

Résumé: L'auteur rapporte au sujet des enseignements acquis avec l'Ismeline, hypotenseur de nouvelle conception, administré à 23 hypertendus. L'action hypotensive exercée par ce nouveau médicament est très fidèle. Au moyen de recherches analytiques sur la circulation sanguine dans l'expérimentation intraveineuse aiguë et sous l'effet d'un traitement continu par voie buccale, l'auteur tente d'expliquer le mécanisme d'action de cette nouvelle substance, lequel pourrait être recherché dans une inhibition du transfert de l'impulsion entre les terminaisons nerveuses et la musculature vasculaire dans le sens d'une inhibition du sympathique.

Die therapeutischen Bemühungen auf dem Gebiet der Hypertonie haben in den letzten Jahren erfreuliche Fortschritte gebracht. Dies gilt in erster Linie für die schwereren, meist fixierten Formen des Bluthochdruckes, bei denen oftmals erhebliche Veränderungen der Gefäßwandstruktur als Folge der lang dauernden Hypertonie eintreten. Die Therapie ermöglicht heute schon ein sehr gezieltes Vorgehen. Trotzdem geht das Streben weiter, für besonders hartnäckige Fälle von Hypertonie neue Medikamente zu finden, mit denen eine ausreichende und sinnvolle Blutdrucksenkung ermöglicht wird. Erfahrungsgemäß sind diese Präparate desto differenter, je wirksamer sie sind. So ergaben sich z. B. schon für die Ganglienblocker besondere Gesichtspunkte in der Auswahl der Patienten und bezüglich der Nebenerscheinungen; bei den saluretischen Mitteln sind die Kenntnis der Elektrolyte und deren mögliche Verschiebungen erforderlich. Nur unter Berücksichtigung aller dieser Gesichtspunkte kann man optimale Erfolge der Hypertoniebehandlung erwarten bei einem Minimum an — meist nicht vermeidbaren — Nebenerscheinungen.

Seit einigen Monaten stand uns eine neuartige blutdrucksenkende Substanz (CIBA-Su 5864, jetzt als **Ismelin®** im Handel) zur Verfügung, die sich sowohl in bezug auf ihren Wir-

kungstyp als auch in chemischer Hinsicht von den bisherigen antihypertonischen Mitteln unterscheidet. Chemisch handelt es sich um 2-(Octathydro-1-azocinyl)-äthyl-quanidin-sulfat (Kurzbezeichnung: Guanethidin) mit folgender Strukturformel

$$\left[\text{(Octahydroazocinyl)}\ N\text{-}CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2 \right]_2 \cdot H_2SO_4$$

Im Tierversuch bewirkt diese Substanz bei intravenöser und oraler Verabreichung eine deutliche Senkung des erhöhten und auch des normalen Blutdrucks (es handelte sich um Tiere, bei denen mittels der *Goldblatt*-Methode eine renale Hypertonie erzeugt worden war). Die Blutdrucksenkung hielt nach einmaliger i.v. Gabe eine Woche lang an (9, 10).

Die weiteren tierexperimentellen Untersuchungen mit dem Ziele der Erforschung des Wirkungsmechanismus ergaben, daß es sich nicht um einen Ganglienblocker im engeren Sinne handelt, da die Aktionspotentiale der postganglionären Fasern auch bei Reizung der präganglionären Fasern unter Ismelin nicht verkleinert waren. Auf der anderen Seite wird die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin bzw. Noradrenalin durch vorherige Gabe von Ismelin verstärkt. Dies spricht dafür, daß Ismelin auch nicht als Adrenolytikum zu betrachten ist, sondern daß sein Angriffspunkt in der postganglionären Faser in der Nähe oder an den Nervenendigungen der Gefäßwand zu suchen ist (9, 10). — Der anhaltende hypotensive Effekt dieser Substanz versprach auch bei **klinischer Anwendung** gute therapeutische Erfolgsaussichten (8, 11).

Krankengut und Methodik

Wir haben Ismelin bei 23 Patienten zur Anwendung gebracht. Es kam uns dabei darauf an, den therapeutischen Effekt und die mögliche Wirkungsweise mittels kreislaufanalytischer Untersuchungen genau zu studieren. Das Patientengut setzte sich zum größten Teil zusammen aus hochgradigen, meist fixierten Hypertonieformen. Die Patienten waren bewußt aus einem größeren Kreis von Hypertonikern ausgesucht worden. Ihr Alter lag zwischen 75 und 47 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre (siehe Tab. 1). Die Blutdruckwerte lagen systolisch meist um 200 mm Hg oder darüber, diastolisch mit wenigen Ausnahmen über 100 mm Hg, viele sogar bedeutend höher. In 19 Fällen handelte es sich um sogenannte essentielle Hypertonien, bei 4 Patienten war der Hochdruck nephrogen bedingt.

Während der Phase der Vorbehandlung, die zwischen 7 und 70 Tagen (Durchschnitt 19,5 Tage) betrug, wurden die Kautelen der Hospitalisation (Bettruhe, salzfreie Diät, durchblutungsfördernde Mittel und Sedativa) streng beachtet. Bei 12 Patienten wurden während dieser Vorbehandlung zusätzlich blutdrucksenkende Substanzen (Rauwolfia, Hydrochlorothiazid + Hydrazinophthalazine + Reserpin) verabreicht. Erst wenn unter dieser Vorbehandlung der Blutdruck sich auf konstante Werte eingespielt hatte bzw. wenn trotz dieser Therapie eine Tendenz zum RR-Anstieg sichtbar wurde, bekamen die Patienten Ismelin. Die Behandlungsdauer mit diesem Präparat betrug im Durchschnitt 19 Tage (5 bis 39 Tage). Wenn dadurch der Blutdruck in erwünschtem Maße gesenkt worden war, wurde das Präparat abgesetzt, um die Wirkungsdauer zu studieren, die im Tierversuch bis zu 7 Tagen betrug. Bei einer Anzahl von Patienten haben wir im Anschluß an die Ismelinbehandlung ein herkömmliches blutdrucksenkendes Mittel (Adelphan-Esidrix) gegeben, um festzustellen, ob der gesenkte RR dadurch auf der niedrigen Stufe gehalten werden konnte.

Der Blutdruck wurde im allgemeinen am liegenden Patienten gemessen; außerdem legten wir Wert auf die Erfassung des orthostatischen Effektes durch Verfolgung des Blutdruckablaufes nach dem Aufstehen. Es wurden daher auch regelmäßige Messungen des Blutdruckes im Stehen vorgenommen.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Ruhe-Blutdruckwertes vor dem Einsatz der spezifisch hypotensiven Behandlung wurden die letzten 5 Messungen herangezogen. Ihnen wurden die Durchschnittswerte der spezifischen Behandlung gegenübergestellt. Als erfolgreich behandelt galten solche Patienten, bei denen der Blutdruck systolisch um mindestens 15 mm Hg, diastolisch um mindestens 10 mm Hg im Durchschnitt gesenkt werden konnte.

Zum Zwecke des Studiums der Wirkungsweise haben wir Kreislaufanalysen durchgeführt, und zwar zunächst bei 3 Patienten im sogenannten akuten Versuch nach i.v. Applikation des Medikamentes. Später haben wir unter der Dauerbehandlung (per os) Analysen in 4- bis 7tägigen Abständen bzw. zu Beginn und am Ende der Behandlung vorgenommen, um zu sehen, ob die Kreislaufwerte nach längerer Behandlung eine Änderung erfahren, wie dies von den Ganglienblockern bekannt ist (11, 6). — Vor der Durchführung dieser Kreislaufanalysen lagen die Patienten 1/2 Stunde in einem schalldichten Untersuchungsraum auf der Liege mit angeschlossenen Pulstastern und hängendem Mikrophon. Die Kurven wurden geschrieben mit einem 7fach-Direktschreiber. Die Auswertung der Kurven erfolgte nach den Angaben von *Broemser-Ranke* (3).

Ergebnisse

Tab. 1 ergibt einen Überblick über die erreichten Blutdrucksenkungen. Die Erfolgsquote ist danach außerordentlich hoch, wenn man berücksichtigt, daß zu dieser Beurteilung ausschließlich im Liegen gewonnene Werte zugrunde gelegt wurden. Der systolische Druck wird im allgemeinen etwas stärker gesenkt als der diastolische, so daß eine Einengung der Amplitude resultiert. Aber auch der diastolische Druck wird deutlich gesenkt und damit jene Kreislaufsituation erreicht, bei der die Voraussetzungen für die Organdurchblutung deutlich verbessert werden. Damit wird die hypotensive Therapie aber erst sinnvoll.

Bei denjenigen Patienten, deren Blutdruck nicht signifikant gesenkt werden konnte, die also im üblichen Sinne als „Versager" deklariert werden müßten, konnte im Stehen fast immer noch eine ausreichende Drucksenkung festgestellt werden (Abb. 1). Eine solche RR-Senkung im Stehen fand sich bei fast allen mit Ismelin behandelten Patienten, auch bei denen, die schon im Liegen deutliche Drucksenkungen aufgewiesen hatten. Dabei kam es dann regelmäßig zu einer stärkeren Ein-

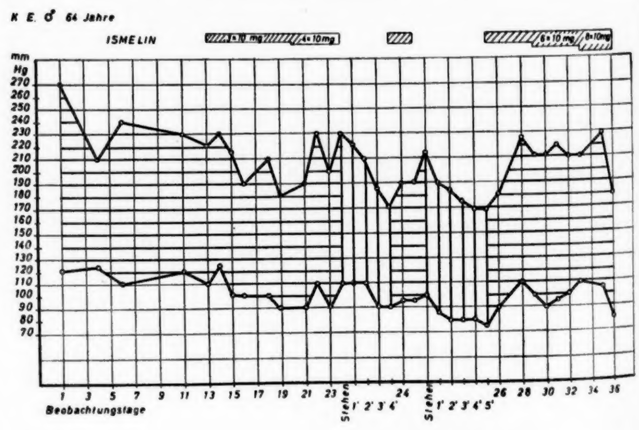


Abb. 1

Tabelle 1

Name und Alter	Hypertonie-Form	RR vor Behandlung	RR nach Behandlung	verabreichte Dosis pro Tag	Behandlungsdauer Tage vor	Behandlungsdauer Tage unter Ciba-Su	Erfolg syst.	Erfolg diast.	*)
Chr. F. ♂ 72	nephrogen	173/103	157/ 93	4×10 mg	8	21	+	+	
A. F. ♀ 70	essentiell	203/ 88	159/ 77	6×10 mg	11	23	+	+	*)
A. L. ♀ 48	essentiell	196/108	140/ 80	3×25 mg	14	17	+	+	
K. E. ♂ 64	essentiell	234/115	206/ 98	8×10 mg	13	23	+	+	*)
H. L. ♀ 71	essentiell	210/110	148/ 75	3×10 mg	12	20	+	+	
M. L. ♀ 55	essentiell	174/115	146/ 91	3×10 mg	14	39	+	+	*)
M. L. ♀ 58	essentiell	186/110	164/ 91	9×10 mg	7	16	+	+	
B. A. ♀ 67	essentiell	211/ 93	190/ 82	3×10 mg	11	16	+	+	*)
W. B. ♀ 53	essentiell	172/101	171/106	3×25 mg	70	9	—	—	
S. E. ♂ 49	nephrogen	202/140	155/100	3×10 mg	16	10	+	+	*)
H. F. ♀ 60	essentiell	220/125	205/115	9×10 mg	18	19	+	+	*)
A. J. ♂ 63	essentiell	190/106	202/114	5×10 mg	32	7	—	—	
B. F. ♂ 73	essentiell	205/101	176/ 94	5×10 mg	11	6	+	–	
S. M. ♀ 70	essentiell	172/ 91	150/ 76	3×25 mg	36	25	+	+	*)
H. A. ♀ 70	nephrogen	192/ 72	169/ 60	3×10 mg	36	17	+	+	*)
E. Chr. ♂ 73	essentiell	209/119	185/ 95	3×10 mg	10	29	+	+	
W. A. ♀ 64	essentiell	232/138	179/107	3×10 mg	9	32	+	+	
P. P. ♂ 47	essentiell	162/108	140/100	3×10 mg	44	5	+	—	*)
S. P. ♂ 75	nephrogen	211/123	240/142	3×10 mg	19	8	—	—	*)
G. S. ♀ 65	essentiell	213/ 99	178/ 79	3×10 mg	16	25	+	+	*)
B. W. ♂ 58	essentiell	191/109	192/ 92	6×10 mg	9	23	—	+	*)
K. K. ♂ 73	essentiell	210/124	171/ 92	6×10 mg	15	34	+	+	*)
S. E. ♂ 54	essentiell	206/127	186/116	3×25 mg	19	12	+	+	*)

*) mit spezifisch hypotensiven Medikamenten vorbehandelt.

engung der Amplitude, die bei einem Teil der Patienten Schwindelerscheinungen und Leeregefühl im Kopf verursachten. Aus diesem Grunde müssen Blutdruckmessungen im Stehen immer wieder vorgenommen werden, damit man die niedrigste Dosierung austesten kann, die eine ausreichende RR-Senkung gewährleistet, ohne das Allgemeinbefinden störend zu beeinflussen.

Der blutdrucksenkende Effekt tritt auch bei oraler Applikation des Medikamentes oft schon im Laufe des ersten Tages ein, wenn die verabreichte Dosis hoch genug war (Abb. 1). Über die Höhe der **Dosierung** lassen sich keine festen Richtlinien angeben; wir haben im allgemeinen mit 3×10 mg pro Tag begonnen und — wenn notwendig in Abständen von 3—4 Tagen — langsam bis maximal 9×10 mg (3×30 mg) gesteigert. Eine höhere Dosierung haben wir nie gewählt, da wir durch zusätzliche i.v. Gaben festgestellt haben, daß in diesen Fällen der fixierte Hypertonus durch das Präparat nicht zu beeinflussen war. Gelegentlich konnten wir eine deutliche Dosisabhängigkeit feststellen, wenn — wie in Abb. 2 — erst bei 3×25 mg eine ausreichende Drucksenkung eintrat, wo die geringere Dosierung keinen ausreichenden Effekt gezeigt hatte.

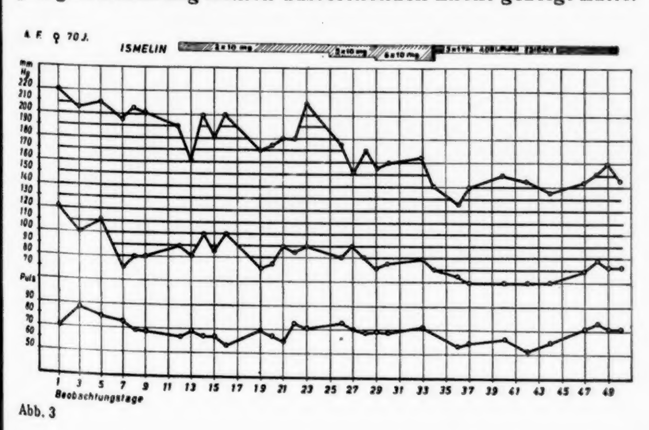


Abb. 3

Nach Absetzen des Medikamentes bleibt der RR im allgemeinen 3—5 Tage auf dem niederen Niveau, manchmal länger, ehe er dann relativ schnell wieder ansteigt und dabei fast die Ausgangswerte vor der spezifisch hypotensiven Therapie erreicht. Die durch das Präparat hervorgerufene orthostatische Labilität kann dabei noch über einige Zeit erhalten bleiben.

In einigen wenigen Fällen schien es uns angezeigt, wegen der aufgetretenen Schwindelerscheinungen im Stehen das Präparat abzusetzen. Wir haben die Therapie sofort mit Adelphan-Esidrix fortgesetzt und konnten beobachten, daß der Blutdruck auf der durch Ismelin erzwungenen niedrigeren Stufe gehalten werden konnte (Abb. 3). Wenn dieser Erfolg auch nicht in

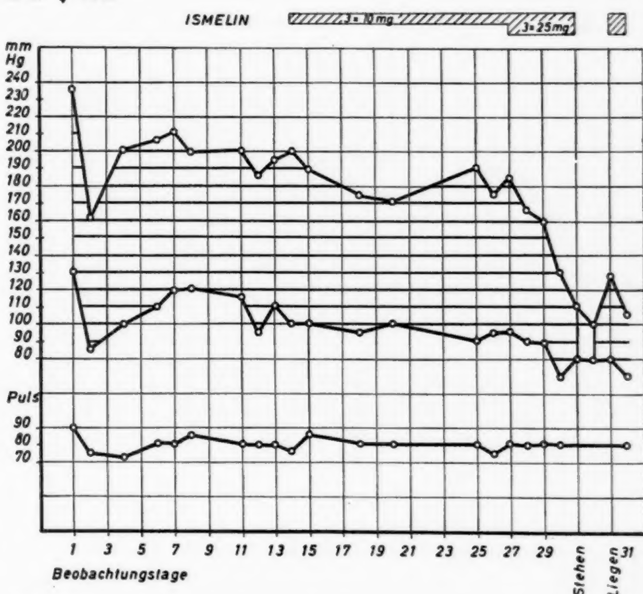


Abb. 2

jedem Fall eintrat, so scheinen sich uns doch hier wichtige therapeutische Möglichkeiten zu eröffnen in bezug auf die Dauertherapie chronisch fixierter Hypertonien.

Die Pulsfrequenz zeigte bei einem Teil der Patienten eine Tendenz zur Verlangsamung, doch war dies keine obligate Erscheinung.

Durch Kreislaufanalysen haben wir versucht, Einblicke in das Verhalten des Herz-Kreislauf-Systems unter Ismelin zu gewinnen. Dabei zeigten sich grundlegende für die Beurteilung des Behandlungserfolges wichtige Unterschiede zwischen der Sofortwirkung nach i.v. Gabe und einer peroralen Dauertherapie. Im akuten Versuch verabreichten wir 10, 14 und 20 mg i.v. an 3 verschiedene Patienten. Die Analysen wurden unter den oben beschriebenen Bedingungen vor der Injektion und dann 4, 10, 20, 30 und 40 Minuten nach der Injektion durchgeführt. Die Ergebnisse sind der Abb. 4 zu entnehmen.

Die Blutdrucksenkung war wegen der unterschiedlichen Dosierung oder wegen ungleicher Ansprechbarkeit auf das Präparat unterschiedlich stark. Bei dem sehr schnell einsetzenden RR-Abfall engte sich die Amplitude desto stärker ein, je ausgeprägter die RR-Senkung war. Die stärkste RR-Senkung war auch gleichzeitig die mit der nachhaltigsten Dauer: nach 15 Stunden betrug der RR 180/110, während bei den geringeren RR-Senkungen der systolische Wert noch während der Versuchsdauer wieder anstieg.

Die Pulsfreqenz wurde in 2 Fällen verlangsamt, in einem geringgradig erhöht. Dieser Effekt muß ein für Ismelin spezifischer sein, da bei einem Kreislaufverhalten wie dem vorliegenden eher eine Tendenz zur Beschleunigung zu erwarten wäre, ähnlich wie sie bei den Ganglienblockern beobachtet wurde (12, 2, 1).

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWG) erfuhr in allen 3 Fällen eine Verlangsamung; sie zeigt eine gewisse Parallelität zum Verhalten des Schlagvolumens.

Das Schlagvolumen (Vs) zeigt eine z. T. erhebliche Verringerung, die desto stärker ausgeprägt ist, je rascher und stärker die Blutdrucksenkung einsetzt und je mehr die RR-Amplitude eingeengt wird. Es besteht außerdem eine direkte Beziehung zum peripheren Gesamtwiderstand in dem Sinne, daß mit zunehmender Verkleinerung des Schlagvolumens der periphere Widerstand zunimmt.

Bei der Errechnung des Minutenvolumens (Vm) aus Vs×Frequenz fällt deshalb eine über das Maß der Reduzierung von Vs hinausgehende Verringerung von Vm auf, weil die Pulsfrequenz durch das Präparat unabhängig von der RR-Senkung verlangsamt wird. In 2 Fällen war Vm verringert, in dem 3. Fall geringgradig erhöht.

Der periphere Gesamtwiderstand (W) verändert sich — wie oben schon ausgeführt — in umgekehrtem Verhältnis zum Schlagvolumen. Die Volumenelastizität (E′) hat sich dagegen nicht deutlich verändert.

Entsprechend der Verringerung des Schlagvolumens hat sich die Anspannungszeit (ASZ) verlängert. Diese Verlängerung geschieht fast ausschließlich auf Kosten einer länger werdenden Druckanstiegszeit, die auf die verringerte enddiastolische Füllung zurückzuführen ist.

Faßt man alle gefundenen Daten zusammen, so läßt sich ein Kreislaufverhalten feststellen, das fast völlig demjenigen nach i.v. Gabe von ganglienblockierenden Substanzen entspricht. Wie wir schon an anderer Stelle festgestellt haben (6), gleicht dieses Verhalten ganz der von *Duesberg* und *Schroeder* (4) beschriebenen Zentralisation des Kreislaufs. Wenn auch durch die rasche und starke Blutdrucksenkung sowie durch die Ver-

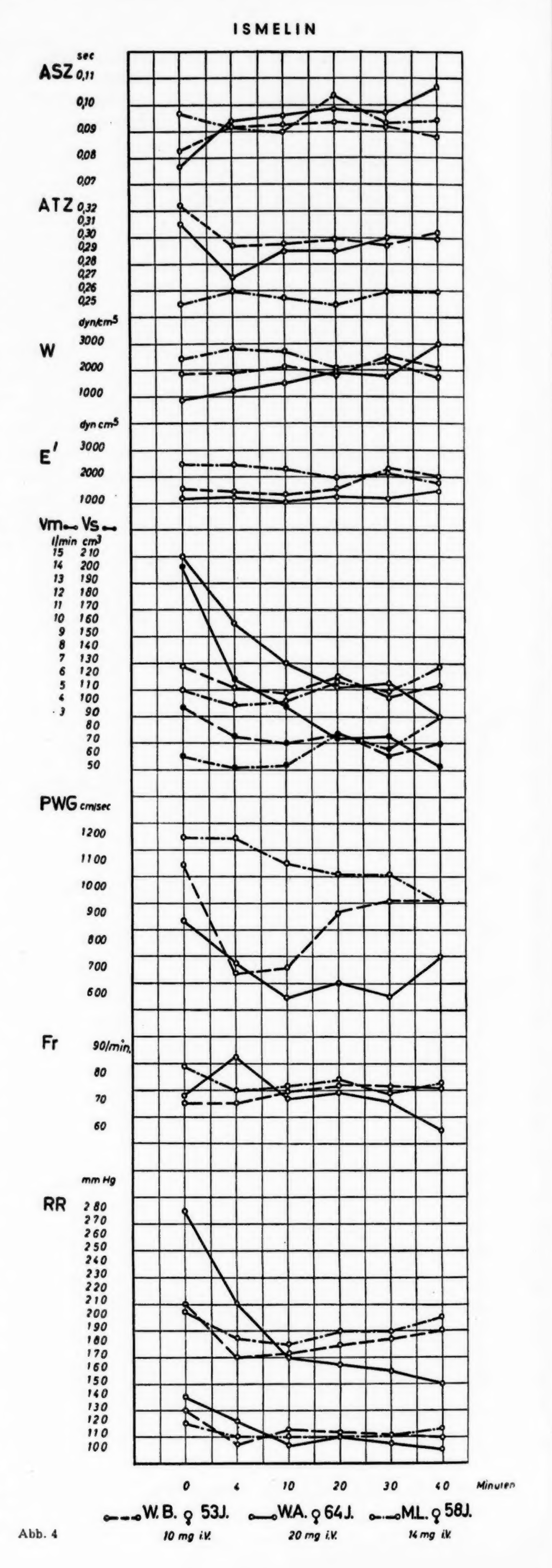


Abb. 4

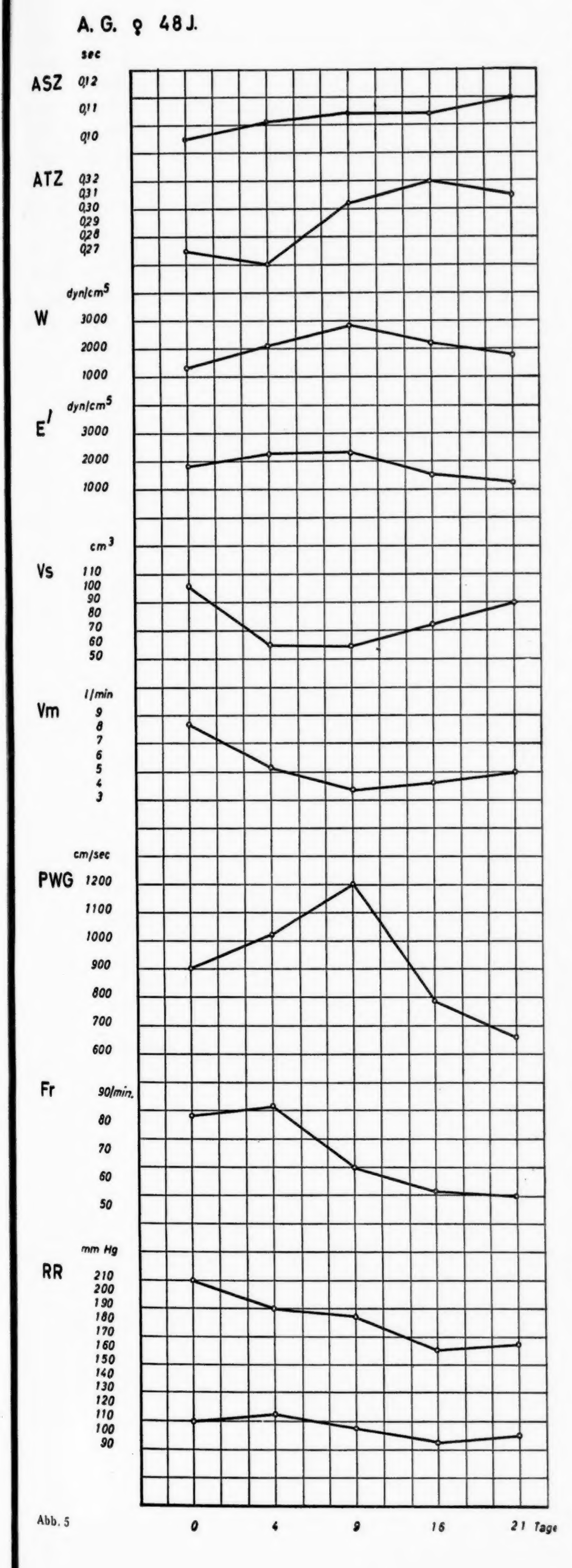


Abb. 5

minderung des Schlagvolumens eine fühlbare Entlastung des Herzens eintritt, so bedingt sie doch eine gewisse Reduzierung der Organdurchblutung und damit keinen vollendeten therapeutischen Erfolg.

Untersucht man das Kreislaufverhalten unter Dauermedikation von Ismelin per os in mehrtägigen Abständen, so findet sich ein Verhalten, das sich deutlich von dem im akuten Versuch beobachteten unterscheidet. Die wichtigsten Daten sollen hier kurz an Hand der Abb. 5 besprochen werden:

Der Blutdruck zeigt — wenn nur die im Liegen gemessenen Werte aufgezeichnet werden — einen gleichmäßigen Abfall mit nur geringer Einengung der Amplitude.

Die Pulsfrequenz nimmt im Laufe der Behandlung ab.

Die Pulswellengeschwindigkeit steigt zunächst an, fällt dann aber ab und unterschreitet den Ausgangswert erheblich.

Das Schlagvolumen verkleinert sich zu Beginn der Therapie, nimmt dann aber im Laufe der weiteren Behandlung wieder zu, es erreicht beinahe den Ausgangswert wieder.

Wegen der starken Frequenzabnahme kann das Minutenvolumen nicht in dem Maße wieder vermehrt werden wie das Schlagvolumen. Immerhin ist auch hier die Tendenz zur Zunahme in der 2. Behandlungshälfte zu erkennen.

Peripherer Gesamtwiderstand und Volumenelastizität gehen hier annähernd parallel: nach initialem Anstieg kommt es später zu einer Abnahme.

Das Verhalten der Anspannungszeit war nicht einheitlich: z. T. wurde sie geringgradig verlängert, z. T. etwas verkürzt.

Diskussion

Die Auswertung der unter Dauerbehandlung gewonnenen Kurven ergibt also z. T. sehr deutliche Unterschiede gegenüber den Ergebnissen im akuten Versuch. Wesentlich dabei ist besonders die Tatsache, daß trotz niedrigem Blutdruck das Schlagvolumen wieder ansteigt und die Widerstände der Kreislaufperipherie abnehmen. Diese Veränderung bedeutet eine echte Verbesserung der Kreislaufsituation.

Dasselbe Verhalten des Kreislaufs im akuten Versuch und unter Dauerbehandlung wurde von *Spühler* und *Scheu* (13) sowie von *uns* (6) bei kombinierter Ganglienblocker-Rauwolfia-Behandlung beobachtet. Die daraus zu ziehenden Folgerungen mögen hier kurz nochmals dargelegt werden: Während der akuten initialen Phase versackt wegen des Sistierens der nervösen Impulse an der Gefäßperipherie das Blut zunächst in diesen Bezirken. *Holstein* (7) konnte in diesem Stadium eine Abnahme des Plasmavolumens und einen Abstrom der Flüssigkeit in den extrazellulären Raum nachweisen. Die Folge hiervon ist einmal eine Erhöhung des peripheren Widerstandes durch das in den Gefäßen stagnierende Blut, zum anderen eine Verminderung des Blutangebotes an das Herz. Das Schlagvolumen nimmt dann ab, wenn die Restblutmenge des Herzens erschöpft ist, was nach Ansicht von *Spühler* und *Scheu* (13) schon bald der Fall ist. Es resultiert nun ein Abfall des Blutdrucks mit deutlicher Einengung der Amplitude. Der intravasale Druck in den peripheren Arterien verringert sich in dem Maße, wie der Blutdruck abfällt und das Schlagvolumen abnimmt. Es kommt nun aber nicht — wie dies zu diesem Zeitpunkt zu erwarten wäre — zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes, dieser wird vielmehr erhöht gefunden. Diese Tatsache wird von *Wezler* und *Sinn* (14) dadurch erklärt, daß bei Nachlassen des intravasalen Druckes die in der Gefäßwand enthaltenen elastischen und muskulären Elemente zu einer Verengung des Gefäßlumens führen; die Verkleinerung des Gesamtquerschnitts muß aber zwangsläufig zu einer Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes führen. — Diese

Situation besteht also im akuten Versuch und am Beginn der peroralen Medikation.

Wird die Therapie nun weiter fortgesetzt, so tritt im Laufe der Zeit eine Adaption des Kreislaufs an die veränderte Situation ein: Die peripheren Gefäße erlangen wieder eine gewisse Tonisierung, vermutlich zunächst auf der venösen Seite (5), wodurch das Blutangebot zum Herzen vermehrt wird. Das Auswurfvolumen nimmt zu, der periphere Widerstand sinkt ab. Hierdurch bleibt jedoch die Blutdruckerniedrigung erhalten, der RR kann in der Folge sogar noch weiter absinken. — Die Kreislaufsituation ist jetzt wesentlich günstiger geworden.

Das auffallend ähnliche Verhalten der Kreislaufgrößen unter Ismelin und den Ganglienblockern legt den Gedanken nahe, daß es sich auch bei der von uns geprüften Substanz um ein Ganglioplegikum handelt. Dagegen sprechen jedoch eindeutig die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse, die eingangs erwähnt wurden. Wenn also Aktionspotentiale in der postganglionären Faser unvermindert nachweisbar sind, die klinischen Untersuchungsergebnisse aber einen Wirkungsmechanismus der Blutdrucksenkung wie bei Ganglienblockade zeigen, so muß u. E. eine Hemmung der Impulsübertragung zwischen Nervenendfaser und Erfolgsorgan, also Gefäßwandmuskulatur, vorliegen. Mit dieser Annahme lassen sich alle gewonnenen Ergebnisse erklären (die Abnahme der Pulsfrequenz müßte als relatives Vagusüberwiegen gedeutet werden). — Zweifellos können diese Folgerungen nur als eine Arbeitshypothese gewertet werden, weitere experimentelle Untersuchungen sind zur endgültigen Klärung dieser Frage notwendig.

Verträglichkeit

Die meistgeklagten Nebenerscheinungen sind auf orthostatische Blutdrucksenkungen stärkeren Grades zurückzuführen; sie äußern sich in Schwindelgefühl und gelegentlich in einem Leeregefühl im Kopf. Diese Erscheinungen wurden von etwa 1/4 unserer Patienten geklagt. Sie waren in wenigen Fällen so lästig, daß wir nach erreichter Drucksenkung die Patienten auf ein anderes drucksenkendes Präparat umstellen mußten. Der erreichte hypotensive Effekt konnte so meist gehalten werden.

Bei zweien unserer Patienten traten unter der peroralen Therapie Durchfälle auf. Es handelt sich hierbei wohl weniger um lokale Schleimhautreizungen des Darmes als vielmehr um ein Vagusüberwiegen. Die Durchfälle schwanden bald nach Absetzen des Präparates.

Regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, der Labilitätsteste und der Serumelektrolyte ergaben keine Veränderungen. Geringe pathologische Beimengungen im Urin besserten sich oft unter der Dauerbehandlung mit Ismelin.

Schrifttum: 1. Bär, C. G. u. Bachmann, K.: Z. Kreisl.-Forsch., 46 (1957), S. 670. — 2. Bär, C. G. u. Ludwig, E. F.: Med. Klin., 51 (1956), S. 2214. — 3. Broemser, Ph. u. Ranke, K.: Z. Biol., 90 (1930), S. 467. — 4. Duesberg, R. u. Schroeder, W.: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände. Leipzig, S. Herzel (1944). — 5. Gollwitzer-Meier, Kl.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., XI (1938), S. 15. — 6. Hohnloser, E.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 496. — 7. Holstein, J.: Z. Kreisl.-Forsch., 48 (1959), S. 1014. — 8. Jaquerod, R. u. Spühler, O.: Schweiz. med. Wschr., 90 (1960), S. 113. — 9. Maxwell, R. A. et al.: Experientia, 15 (1959), S. 267. — 10. Maxwell, R. A. et al.: Schweiz. med. Wschr., 90 (1960), S. 109. — 11. Page, I. H., Dustan, H. P.: J. Amer. med. Ass., 170 (1959), S. 1265. — 12. Spitzbarth, H.: Ärztl. Forsch., 10 (1956), S. 455. — 13. Spühler, O. u. Scheu, H.: Cardiologia, 31 (1957), S. 51. — 14. Wezler, K. u. Sinn, W.: Das Strömungsgesetz des Blutkreislaufs. Aulendorf/Wttbg. Editio Cantor KG. (1953).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. E. Hohnloser, Städtisches Krankenhaus, Pforzheim, Kanzlerstraße 2—6.

DK 616.12 - 008.331.1 - 085 Ismelin

Aus dem Laboratorium (Leiter: Prof. Dr. med. *H. Druckrey*) der Chirurg. Univ.-Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Krauss*), Freiburg i. Br., und der Pharmakolog. Abt. der Asta-Werke AG., Chemische Fabrik, Brackwede/Westf. (Leiter: Prof. Dr. *N. Brock*)

Zum Wirkmechanismus von Stilböstrol-Diphosphat (Honvan) beim Prostatakarzinom

von H. DRUCKREY und N. BROCK

Zusammenfassung: Die günstige therapeutische Wirkung hoher Dosen Stilböstrol-Diphosphat (Honvan) beim Prostatakrebs läßt sich durch die Annahme einer indirekten Wirkung über die Hypophyse allein nicht erklären. Hierfür wird eine zusätzliche direkte Wirkung des freigesetzten Stilböstrols auf das Gewebe des Prostatakrebses selbst mit verantwortlich gemacht. Diese Auffassung wird durch die klinische Erfahrung gestützt, daß die überlegene Wirksamkeit des Stilböstrol-Diphosphats nur im Bereich der hohen Dosen zur Geltung kommt, die auch zu einer erheblichen, bis 100fachen Anreicherung von freiem Stilböstrol im Gewebe des Prostatakarzinoms führen.

Summary: The favourable therapeutic effect of high doses of stilboestrol-diphosphate (Honvan) in cases of prostata cancer cannot be explained solely by assuming an indirect effect via hypophysis. An additional direct effect of the liberated stilboestrol on the tissue of the prostata cancer itself is held responsible. This view is supported by the clinical experience that the superior effect of stilboestrol-diphosphate only sets in with high doses which also lead to a considerable increase (up to 100-fold) of liberated stilboestrol in the tissue of the prostata cancer.

Résumé: L'hypothèse d'une action exercée indirectement via l'hypophyse ne peut seule élucider l'heureuse action thérapeutique exercée par de hautes doses de biphosphate de stilbœstrol (Honvan) dans le cancer de la prostate. Les auteurs en rendent solidairement responsable une action complémentaire directe du stilbœstrol libéré sur le tissu de cancer de la prostate lui-même. Une telle conception s'appuie sur l'expérience clinique d'après laquelle l'efficacité supérieure du biphosphate de stilbœstrol ne se manifeste que dans la marge des doses élevées qui provoquent, également, un enrichissement considérable, allant jusqu'au centuple, du stilbœstrol libre à l'intérieur du tissu du cancer de la prostate.

1. Grundlagen

Am Beispiel des Prostatakrebses hat *C. Huggins* (18, 19) erstmalig den grundlegend wichtigen Nachweis geführt, daß bösartige Geschwülste, vor allem von hormonal gesteuerten Organen, nicht völlig autonom sind, sondern sowohl hinsichtlich ihrer Proliferation als auch biochemischen Funktion noch zwangsläufig den gleichen Hormonwirkungen unterworfen sein können wie das Muttergewebe. Die damit gewonnene Erkenntnis, daß es „hormonabhängige Tumoren" gibt, hat sich bald als ein ganz entscheidender Fortschritt in der Krebsforschung erwiesen. Mit bewundernswerter Konsequenz durchgeführte Tierversuche führten *Huggins* dann zu den ersten klinischen Versuchen, Prostatakrebs durch Entfernung der Hoden und später auch durch Behandlung mit Östrogenen therapeutisch zu beeinflussen. Die Erfolge dieser Therapie sind allgemein bekannt. Das von ihm benutzte Östrogen Diäthyl-Stilböstrol war die erste synthetische Substanz, die ein disseminiertes Karzinom beim Menschen der Besserung zuführte.

Diese Entdeckung von *Huggins* steht nicht nur zeitlich am Anfang der Chemotherapie des Krebses, sondern hat sie entscheidend angeregt; denn damit war der Bann der scheinbaren Unangreifbarkeit endgültig gebrochen und an einem Beispiel überzeugend gezeigt worden, daß Krebs auch mit chemischen Mitteln erfolgreich behandelt werden kann.

Auf Grund der Arbeiten von *Huggins* hatten dann *Druckrey* und *Raabe* das Stilböstrol-Diphosphat*) (StDP) in die Therapie des Prostatakarzinoms eingeführt. Dafür waren folgende Gründe maßgebend:

1. Das StDP ist im Gegensatz zum freien Stilböstrol leicht wasserlöslich und kann daher in hoher Dosierung intravenös oder oral gegeben werden.
2. Die Substanz ist praktisch ungiftig (8).
3. Durch die saure Prostataphosphatase wird das StDP gespalten und das aktive Stilböstrol in Freiheit gesetzt.

Da das Gewebe des Prostatakrebses und seiner Metastasen meist eine sehr hohe Phosphataseaktivität besitzt, wurde angenommen, daß das Pharmakon bevorzugt hier gespalten und damit aus einer leicht löslichen „Transportform" in die schwer lösliche „Wirkform" übergeführt wird, die nun im Prostatagewebe angereichert werden kann, während das ungespalten gebliebene StDP leicht und schnell wieder ausgeschieden wird. Dabei wurde neben der bis dahin ausschließlich erörterten zentripetalen Wirkung über die Hypophyse auch eine direkte Wirkung des freigesetzten Stilboestrols auf die Zellen des Prostatakarzinoms selbst in Betracht gezogen.

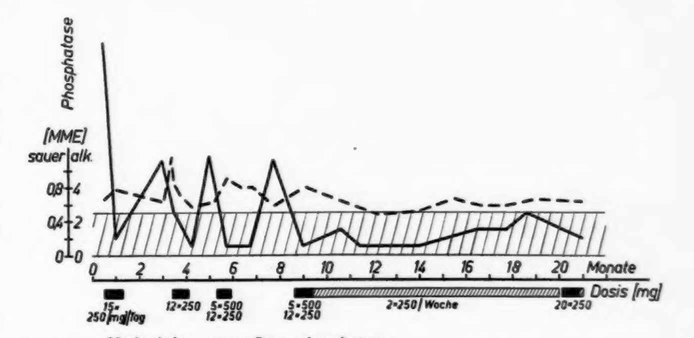
Diese Annahme war gestützt durch den Nachweis einer auffallend starken zellteilungshemmenden Wirkung des Stilböstrols an Seeigeleiern (7), die dem StDP fehlt und daher erst nach seiner Spaltung in Erscheinung treten kann. Früher hatten *von Moellendorf* sowie *Lettré* an Gewebekulturen bereits eine direkte „Mitosegiftwirkung" des Stilböstrols beobachtet. Das StDP (Honvan) hat sich dann in der Therapie des Prostatakarzinoms allgemein bewährt, und zwar auch bei Pat., die auf die übliche Behandlung mit freien Östrogenen nicht mehr ansprachen (23, 29), so daß die überlegene therapeutische Wirksamkeit wohl außer Zweifel steht (vgl. z. B. Abb. 1).

Die Bestimmung der Serumphosphatasen ist in vielen Fällen entscheidend für die Diagnose des metastasierenden Prostatakarzinoms und ermöglicht bei regelmäßiger Untersuchung eine zuverlässige und objektive Kontrolle der Therapie. Auf diese Weise ließ sich zeigen, daß unter der Honvan-Behandlung in den meisten Fällen eine Normalisierung der Serumphosphatasen eintritt, ohne daß östrogene Systemwirkungen zu beobachten sind. Die therapeutische Wirkung des StDP am Prostatakarzinom geht also über den reinen östrogenen Effekt hinaus.

*) Honvan® (Asta-Werke AG., Chem. Fabrik, Brackwede/Westf.).

Neuerdings haben nun *Hohlweg* und *Groot-Wassink*, ferner *Dörner* und *Zabel* sowie *Dörner* und *Knappe* aus dem gleichen Arbeitskreis Versuchsergebnisse mitgeteilt, die sie zu einer Ablehnung dieser Vorstellungen veranlaßt haben. Dabei werden zwar die überlegene klinische Wirksamkeit des StDP sowie der Vorteil der Wasserlöslichkeit und guten Verträglichkeit anerkannt, aber die Gültigkeit der ersten Annahmen über den möglichen Wirkungsmechanismus bestritten. — Das gilt vor allem für die Spaltung des StDP im Organismus, für die Möglichkeit einer Anreicherung des freigesetzten Östrogens im Gewebe der Prostata bzw. des Prostatakrebses und schließlich für die Annahme einer zusätzlichen direkten Wirkung.

Die experimentellen Untersuchungen von *Hohlweg u. Mitarb.* sind mit großer Sorgfalt durchgeführt. Die Deutung, die sie ihren Ergebnissen für das vorliegende Problem gegeben haben, ist jedoch nicht zwingend, weil es sich zum Teil um nicht vergleichbare Versuchsanordnungen handelt und weil nur abweichende Resultate angeführt wurden. Dadurch würde



——— Verlauf der sauren Serumphosphatase
– – – – Verlauf der alkalischen Serumphosphatase
Der Normalbereich (saure Phosphatase max. bis 0,5 MME, alkalische Phosphatase bis 2,5 MME) ist schraffiert gezeichnet.

Abb. 1: Behandlung eines östrogenresistenten metastasierenden Prostatakarzinoms mit Honvan-Asta.

sich ein einseitiges Bild ergeben, das den Fortschritt auf diesem wichtigen Gebiet beeinträchtigen muß. Deshalb erscheint es notwendig, wenigstens zu den wichtigsten Punkten in Kürze Stellung zu nehmen.

Die leichte Spaltung von StDP durch die saure Prostataphosphatase in vitro (9) ist genügend gesichert. Daß sie auch in vivo erfolgt, wird gerade durch die Beobachtungen von *Hohlweg* (16) selbst bewiesen; denn er konnte in seinen Modellversuchen an Kaninchen nachweisen, daß 64% der gegebenen Dosis StDP als Glukuronid ausgeschieden werden. Die Bildung des Glukuronids setzt aber naturgemäß die vorherige Abspaltung des Phosphats voraus. Die schon von *Druckrey* und *Kaiser* an kastrierten weiblichen Ratten im Vaginalabstrichtest beobachtete praktisch gleiche östrogene Wirkung von StDP und freiem Östrogen macht daher noch nicht die Annahme notwendig, daß der Ester selbst östrogen wirkt, sondern kann durchaus durch die Freisetzung des Stilböstrols aus der StDP erklärt werden. Dies um so mehr, als die östrogen wirksame Dosis sehr klein ist (z. B. bei der Ratte etwa 0,5 μg), so daß eine schnelle Spaltung des StDP durch die Gewebsphosphatasen anzunehmen ist.

Daß sie auch in der Prostata durch die hier in besonders reichem Maße vorhandene saure Phosphatase erfolgt, unterliegt keinem Zweifel. Hierzu wurde jedoch der Einwand ge-

macht, die StDP-Therapie entzöge sich mit dem erzielten Absinken der sauren Phosphatase selbst den Boden. Dagegen spricht aber schon die klinische Erfahrung. Sie hat gezeigt, daß Patienten mit normalen Serumphosphatasen ebensogut auf eine Therapie mit StDP ansprechen wie Patienten mit erhöhter saurer Serumphosphatase und daß die Dauertherapie mit StDP auch bei normalisierten Phosphatasewerten im Serum wirklich befriedigende Resultate ergibt. Die Erklärung dafür haben kürzlich *Rothauge* und *Gierhake* durch den Nachweis liefern können, daß unabhängig von den Phosphatasewerten des Serums im Krebsgewebe der Prostata reichlich saure Phosphatase vorhanden sein kann, und zwar auch dann, wenn die Werte im Serum unter der StDP-Therapie zur Norm zurückgekehrt sind. Damit ist der obige Einwand entkräftet. Die StDP-Therapie sollte daher unter allen Umständen auch bei normaler Serumphosphatase fortgesetzt werden.

Trotz der nachweisbaren Spaltung konnten *Hohlweg* und *Groot-Wassink* an Ratten keine Anreicherung des freigesetzten Stilböstrols in der Prostata feststellen. Zu gleichen negativen Ergebnissen kam *Ferguson* an Prostatakrebs-Patienten nach einmaliger Gabe einer — allerdings verhältnismäßig niedrigen — Dosis von ^{14}C markiertem StDP, so daß auch er die Annahme einer Anreicherung ablehnte.

Diese Einwände sind jedoch nicht stichhaltig. Ihnen wurde bereits entgegengehalten (6), daß eine Anreicherung nur dann überhaupt stattfinden kann, wenn so hohe Dosen von StDP gegeben werden, daß die Konzentration des freigesetzten Stilböstrols die Löslichkeitsgrenze überschreitet. Um diese Frage zu prüfen, haben wir die Löslichkeit von Stilböstrol in menschlichem Serum experimentell bestimmt. Bei diesen Versuchen zeigte sich, daß die direkte Lösung der Substanz im Serum auch bei Anwendung eines feinen Pulvers extrem langsam erfolgt. Nach vorheriger Lösung in einer sehr kleinen Menge Glykofurol*) ließ sich jedoch eine Konzentration von mehr als 100 mg Stilbröstol/l Serum in Lösung bringen, so daß die Löslichkeit in Gewebsflüssigkeiten sicher erheblich größer ist, als auf Grund der geringen Wasserlöslichkeit allgemein angenommen wird. Deshalb kann eine Anreicherung des freigesetzten Stilböstrols in der Prostata nur nach Gabe sehr hoher Dosen StDP erwartet werden. *Ferguson* mußte sich demgegenüber wegen der Gefahr einer ^{14}C-Schädigung der Patienten auf die einmalige Gabe einer geringen Dosis beschränken. Sie liegt erheblich unterhalb der therapeutisch bewährten Dosierung und ist viel zu klein für das Auftreten einer Anreicherung im Prostatagewebe.

Die Richtigkeit dieser Auffassung wurde inzwischen durch neuere Beobachtungen von *Segal, Marberger* und *Flocks* überzeugend begründet. Sie behandelten Pat. mit Prostatakrebs oder -hypertrophie, die zur Operation bestimmt waren, vorher mit verschiedenen Dosen von StDP, meist in Form von Dauerinfusionen. Aus dem Operationspräparat wurde dann das Prostatagewebe sowie das benachbarte Fett- und Muskelgewebe isoliert und nach vorheriger Wägung jeweils mit Alkoholäther erschöpfend extrahiert, um das aus dem StDP freigesetzte, nun lipoidlösliche Stilböstrol zu gewinnen. Seine vergleichende quantitative Bestimmung erfolgte an unreifen weiblichen Mäusen durch Feststellung des Uterusgewichtes. Mit diesem spezifischen biologischen Test konnten *Segal, Marberger* und *Flocks* im Prostatagewebe erheblich größere Konzentrationen von freiem Stiböstrol nachweisen als im Fettgewebe oder in der Muskulatur, dies jedoch nur bei Anwendung hoher Dosen. Das Ausmaß der gefundenen Konzentrationsunterschiede war abhängig von der Dosierung (Tab. 1). Während bei kleinen Dosen (≦ 125 mg) keine Anreicherung erkennbar war, wurde nach 500 mg StDP zwischen der 1. und 8. Stunde nach der Infusion eine etwa 10fach, nach 1000 und 2000 mg sogar eine 100fach höhere Konzentration von freiem Stilböstrol im Prostatagewebe festgestellt als in der Muskulatur oder im Fettgewebe*). — Damit ist die Möglichkeit einer erheblichen Anreicherung bewiesen und zugleich gezeigt, daß sie nur bei hoher Dosierung erfolgt. *Segal u. Mitarb.* kommen daher zu dem Schluß: „Die Annahme einer spezifischen Spaltung der Verbindung in der Prostata ist die einzig sinnvolle Grundlage, um die höheren Konzentrationen, die in der Drüse vorgefunden werden, zu erklären" und folgern weiter, daß dieses Grundprinzip für den klinischen Gebrauch von Stilböstrol-Diphosphat wohl begründet zu sein scheint.

Tabelle 1

Konzentration an freiem Östrogen in 10 g Gewebe 1 Stunde nach i.v.-Infusion von Stilböstrol-Diphosphat bei Prostatakrebs-Patienten in Abhängigkeit von der Dosierung (nach [26]).

Dosis Stilböstrol-Diphosphat (mg)	Konzentration an freiem Stilböstrol: Fett oder Muskel (µg)	Konzentration an freiem Stilböstrol: Prostata (µg)	Anreicherung in Prostata
50	< 0,025	< 0,025	—
125	< 0,025	0,025	gering
500	< 0,025	0,25	10fach
1000	0,25	25	100fach
2000	0,25	25	100fach

2. Diskussion des Wirkungsmechanismus

Die Beurteilung des möglichen Wirkungsmechanismus des StDP (Honvan) hat von der gesicherten klinischen Erfahrung auszugehen, daß in der Therapie des Prostatakarzinoms dieselbe Dosierung als optimal wirksam gefunden wurde, die auch zu einer erheblichen Anreicherung von freiem Stilböstrol im Prostatagewebe führt, nämlich etwa 500 bis 2000 mg. Bei dieser Dosierung konnten mit StDP überlegene therapeutische Wirkungen erzielt werden, und zwar auch bei solchen Patienten, die auf die übliche Östrogentherapie nicht mehr ansprachen (12, 13, 23, 29). Kleinere Dosen, die zu keiner Anreicherung in der Prostata führen, waren dagegen nicht nennenswert wirksamer als z. B. ein Stilböstrol-Depot. Damit ist wohl überzeugend erwiesen, daß die Anreicherung des freigesetzten Stilböstrols in der Prostata doch eine Rolle spielt, wenigstens für den Anteil des Effekts, der über die Wirkung der üblichen Östrogentherapie hinausgeht.

Weiter ist die Frage zu prüfen, ob und inwieweit hier eine direkte zelluläre Wirkung in Betracht kommt. Im Gegensatz zu uns vertreten *Hohlweg u. Mitarb.* den Standpunkt, daß das StDP nur als Östrogen wirke und daß sein therapeutischer Effekt bei Prostatakrebs allein auf der von *Hohlweg* 1932 entdeckten Hemmung der gonadotropen Hypophysenfunktion (14, 17) und der damit bedingten Verringerung der androgenen Inkretion der Hoden beruhe. Das trifft für die Wirkung der freien Östrogene, z. B. als Implantate, mit großer Wahrscheinlichkeit zu und dürfte genauso auch für das StDP in geringer Dosierung gelten. Die auffallend stärkere

*) Für die freundliche Überlassung des Glykofurols danken wir der Hoffmann La-Roche AG., Grenzach.

*) Bei Tritium-markiertem 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon-diphosphat (Synkavit) konnte J. Mitchell (Cambridge) ebenfalls eine Abspaltung der Phosphatgruppen und eine 5fache Anreicherung des freigesetzten Methyl-naphthochinons in Tumorgeweben nachweisen (mündl. Mitteilung).

Wirkung **h o h e r** Dosen StDP läßt sich jedoch damit allein nicht erklären. Wenn das so wäre, müßte die Implantation eines Östrogendepots, das eine weitaus stärkere und länger andauernde Hemmung der gonadotropen Hypophyseninkretion und damit auch der Hodenfunktion bewirkt (15, 16) als das StDP, auch bei Prostatakrebs wirksamer sein. Das ist aber auch nach Ansicht von *Hohlweg* sicher nicht der Fall. Ferner wäre zu erwarten, daß die vollständige Ausschaltung der Hoden durch Orchiektomie schon allein weitaus günstigere Resultate liefern müßte als die bloße Hemmung ihrer androgenen Inkretion durch die Östrogentherapie. Die klinische Erfahrung spricht eher für das Gegenteil; denn oft wird sogar auf eine zusätzliche Kastration, die doch wohl häufiger in Betracht gezogen werden sollte, verzichtet.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für das Vorherrschen einer östrogenen Systemwirkung liegt in der **G y n ä k o m a s t i e**, die bei hormonbehandelten Prostatakrebs-Pat. in der Regel beobachtet wird. Ihre Stärke kann als direkter Gradmesser für die östrogene Wirkung gelten. Wenn nur sie allein entscheidend wäre, müßte das StDP auf Grund seiner stärkeren therapeutischen Wirksamkeit und vor allem unter Berücksichtigung der extrem hohen Dosierung eine entsprechend stärkere proliferationsfördernde Wirkung auf die Brustdrüsen haben als die freien Östrogene bei der früher üblichen Implantationstherapie. Gerade das Gegenteil trifft zu, die Wirkung des StDP auf die Brustdrüse ist nach der klinischen Erfahrung (9, 23, 29) bemerkenswert gering. Daraus folgt, daß zwischen der Wirkung beider Substanzen doch erhebliche Unterschiede bestehen. Die bei alleiniger Bedeutung der östrogenen Wirkung notwendig zu erwartende Parallelität der Effekte auf die Hypophyse, die Hoden, die Brustdrüsen und das Prostatakarzinom ist jedenfalls sicher nicht vorhanden. Vielmehr geht die Wirkung der therapeutisch angewandten hohen Dosen von StDP bei Prostatakrebs über den rein östrogenen Effekt erheblich hinaus und kann durch ihn allein **n i c h t** erklärt werden. Auf der anderen Seite spricht die Beobachtung, daß der überlegene klinische Effekt vor allem im Bereich hoher Dosen in Erscheinung tritt, die nach *Segal u. Mitarb.* auch zu einer erheblichen Anreicherung von freigesetztem Stilböstrol im Prostatagewebe führen, doch für eine direkte Wirkung auf die Prostatakrebszellen selbst.

Die proliferations **f ö r d e r n d e** Wirkung von Keimdrüsenhormonen auf abhängige Organe, z. B. von Androgenen auf die Prostata oder auf den Kamm von Kapaunen, erfolgt nach gesicherter Erfahrung durch direkten Angriff an den Zellen des peripheren Gewebes selbst. Es ist aber die Frage, ob auch **h e m m e n d e** Effekte des „gegenschlechtlichen" Hormons in dieser Weise möglich sind. Dafür sprechen bereits die eingangs erwähnten Beobachtungen (7, 21, 24). Eine direkte Hemmwirkung von Östrogenen und speziell von Stilböstrol auf die Zellteilung und den Mitoseablauf ist an weiteren Beispielen nachgewiesen worden, auch an Tumorgeweben (22, 28). *Sullivan* und *Allen* fanden Östrogene und Androgene bei intratumoraler Injektion in Hautmetastasen von Brustkrebs direkt wirksam*). Für den speziellen Fall des Prostatagewebes haben zuerst *Dirscherl* und *Brever* bei Stoffwechselmessungen in vitro mit der *Warburg*-Methode eine direkte zelluläre Wirkung wahrscheinlich gemacht. Am überzeugendsten ist dieser Nachweis von *Lasnitzki* und später von *Franks* an Gewebekulturen der Prostata (Maus) geführt worden.

Damit ist die Möglichkeit einer direkten Hemmwirkung von freigesetztem Stilböstrol auf das Prostatagewebe bei der StDP-Therapie gut begründet. Sie setzt aber eine ausreichende Konzentration voraus. Bei der übrigen Therapie mit Stilböstrol-Implantaten wird die Schwellenkonzentration sicher nicht erreicht, wohl aber dürfte die nach hohen Dosen StDP auftretende Anreicherung von freiem Stilböstrol im Gewebe des Prostatakrebses, die nach *Segal und Mitarb.* 25 μg in 10 g Gewebe, also das 100fache im Vergleich mit anderen Geweben, für die Dauer von mehreren Stunden beträgt, für direkte zytostatische oder proliferationshemmende Effekte genügen. Am Seeigelei als Modell haben wir bereits bei geringeren Konzentrationen starke Hemmungen der Zellteilung beobachtet, und zwar auch dann, wenn die Einwirkungsdauer auf wenige Minuten beschränkt war. Ob eine solche Wirkung dann als hormonale Proliferationshemmung oder als zytostatische Wirkung bezeichnet wird, ist nur eine Frage der Terminologie. Wesentlich ist, daß es sich um eine direkte zelluläre Wirkung handelt. — Auf der anderen Seite können natürlich von einem Stilböstrol-Implantat, das nur schwer in Lösung zu bringen ist und deshalb lange im Gewebe liegenbleibt, keine starken nekrotisierenden Effekte erwartet werden wie von einer gut resorbierbaren alkylierenden, also hoch reaktionsfähigen Substanz, etwa des E 39-Bayer, das *Dörner* u. *Knappe* unverdünnt in Kristallform in die Prostata von Ratten implantiert haben. Diese Verfahren sind nicht vergleichbar.

*) Vgl. auch *L. Walther*, Arch. Geschwulstforsch., 15 (1960), S. 324.

Der Wirkungsmechanismus eines Pharmakons ist stets ein besonders schwieriges Problem, dessen Klärung nur unter Berücksichtigung aller experimentellen und klinischen Erfahrungen möglich wird. Eine einseitige Betrachtungsweise würde den notwendigen Fortschritt nur hemmen. Das zeigt gerade das vorliegende Beispiel; denn die Annahme einer ausschließlich **i n d i r e k t e n** Wirkung hätte die Einführung des StDP in die Therapie des Prostatakarzinoms von vornherein als nutzlos erscheinen lassen und damit den an vielen Kranken bewährten Fortschritt unmöglich gemacht. So aber konnte am StDP ein neues, auch für die allgemeine Krebstherapie fruchtbares therapeutisches Prinzip entwickelt werden. Es besteht darin, die aktive Substanz chemisch an ein geeignetes Trägermolekül so zu koppeln, daß eine möglichst inaktive, leicht resorbierbare und eliminierbare „Transportform" entsteht, aus der dann erst im Organismus und bevorzugt im Tumorgewebe die eigentliche aktive „Wirkform" freigesetzt wird.

Dieses Prinzip hat sich inzwischen auch in der allgemeinen Chemotherapie des Krebses am Beispiel des zyklischen N-Lost-Phosphamidesters Endoxan*) (1, 2) als fruchtbar und fortschrittlich erwiesen.

*) Endoxan®, Asta-Werke AG., Chemische Fabrik, Brackwede/Westf.

S c h r i f t t u m : 1. Arnold, H., Bourseaux, F. u. Brock, N.: Naturwissenschaften, 45 (1958), S. 64. — 2. Brock, N.: Arzneimittel-Forsch., 8 (1958), S. 1. — 3. Dirscherl, W. u. Brever, H.: Z. Krebsforsch., 59 (1953), S. 253. — 4. Dörner, G. u. Knappe, G.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 67. — 5. Dörner, G u. Zabel, H.: Zbl. Gyn., 81 (1959), S. 1788. — 6. Druckrey, H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von W. Hohlweg auf dem Symposion für Krebsforschung. Deutsche Akademie der Wissenschaften, Berlin. Dezember 1959. — 7. Druckrey, H., Danneberg, P. u. Schmähl, D.: Naturwiss., 39 (1952), S. 381. — 8. Druckrey, H. u. Kaiser, K.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1084. — 9. Druckrey, H. u. Raabe, S.: Klin. Wschr., 30 (1952), S. 882. — 10. Ferguson, J. D.: Brit. J. Urol., 30 (1958), S. 397. — 11. Franks, L. M.: Brit. J. Cancer, 13 (1959), S. 59. — 12. Hansen, C. C.: Acta chir. scand., 114 (1958), S. 398. — 13. Hasselbacher, K. u. Rockstroh, H.: Bruns' Beitr. Klin. Chir., 197 (1958), S. 170. — 14. Hohlweg, W. u. Dohrn, M.: Klin. Wschr., 11 (1932), S. 233. — 15. Hohlweg, W. u. K. A. Groot-Wassink: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 502. — 16. Hohlweg, W. u. Groot-Wassink, K. A.: Dtsch. Gesundh.-Wesen, 14 (1959), S. 152. — 17. Hohlweg, W. u. Junkmann, K.: Klin. Wschr., 11 (1932), S. 321. — 18. Huggins, C.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 1102. — 19. Huggins, C. u. Hodges, C. V.: Cancer Res., 1 (1941), S. 293. — 20. Lasnitzki, I.: Cancer Res., 14 (1954), S. 632. — 21. Lettré, H.: Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 278 (1943), S. 201. — 22. Mayer, S. u. Morton, M. E.: Experientia, 12 (1956), S. 322. — 23. McKinnon, K. J., Nearing, T. N. u. Carruthers, N. C.: Canad. med. Ass., 77 (1957), S. 1009. — 24. Moellendorf, W. v.: Klin. Wschr., 18 (1939), S. 1098. — 25. Rothauge, C. u. Gierhake, F. W.: Urol. Int., 8 (1959), S. 55. — 26. Segal, S. J., Marberger, R. u. Flocks, R. H.: J. Urol., 81 (1959), S. 474. — 27 Sullivan, R. D. u. Allen, A. C.: Proc. Amer. Ass. Cancer. Res., 2 (1955), S. 50. — 28. Schmähl, D.: Arzneimittel-Forsch., 4 (1954), S. 481. — 29. Wilmanns, H.: Medizinische, 1 (1954), S. 17.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. H. D r u c k r e y, Chirurg. Univ.-Klinik, Freiburg/Br., u. Prof. Dr. med. N. B r o c k, Pharmakol. Abt. d. Asta-Werke AG., Brackwede/Westf.

DK 616.65 - 006.6 - 085 Honvan

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. med. *L. Zukschwerdt*)

Die chirurgische Therapie der tiefen und der hohen Colitis ulcerosa unter Berücksichtigung der Crohnschen Krankheit des Kolons*)

Erfahrungen an 42 Fällen von 1954—1960

von F. STELZNER

Zusammenfassung: Die bisher einzig erfolgreiche Therapie der schweren Colitis ulcerosa ist die totale Kolektomie. Da in der Regel die Krankheit im Rektum beginnt und dort die stärksten Veränderungen sitzen, kann das Kontinenzorgan oft nicht erhalten werden. Die Kranken müssen lebenslang einen Ileumafter tragen, sind aber damit arbeitsfähig (Klebepelotten etc.).

Diese reguläre Kolitis nennt der Verfasser die tiefe (aszendierende) im Gegensatz zur hohen (deszendierenden), die er in letzter Zeit dreimal beobachten konnte. Bei dieser seltenen Form kann bei rechtzeitiger Operation das Kontinenzorgan erhalten werden. Allerdings empfiehlt sich, schon im Beginn der Kolitis im Zökum bzw. im Ileum (?) eine subtotale Kolektomie vorzunehmen und den Eingriff mit einer Ileorektostomie abzuschließen. Sparsamen Resektionen folgt das Rezidiv (Fall 21). Die Termini segmentale Kolitis oder rightside Colitis werden abgelehnt, weil die Krankheit die gleiche Progredienz zeigt, wie die aszendierende Kolitis, nur in umgekehrter Richtung. Diese „hohe" Kolitis ähnelt der *Crohn*schen Krankheit des Kolons, von der Verfasser 4 Fälle operiert hat. Er hat die bei der klassischen Ileitis terminalis mitgeteilten Spontanheilungen nicht gesehen, sondern nur die Progredienz mit Fistelbildungen, die zur Kolektomie zwangen. Es folgt eine Kritik der bisher bekannt gewordenen Sonderformen der Kolitis und der Versuch einer chirurgischen Indikation nach Fehlschlagen der konservativen Behandlung, zu der auch die Psychotherapie gehört.

Nach Meinung des Verfassers sollte operiert werden:

1. Bei der akuten Kolitis, abgesehen von lebensbedrohlichen Komplikationen (Perforation), wenn innerhalb von 2 Wochen mit konservativen Mitteln keine Besserung erreicht wurde.
2. Beim chronischen Fall, wenn trotz konservativer Therapie über 3 Jahre Invalidität besteht.

Bei der „hohen" Kolitis scheint nur die Frühresektion das Kontinenzorgan erhalten zu können.

Alle diese Eingriffe können heute einzeitig ausgeführt werden.

Von 42 eigenen Fällen wurden 28 operiert, von denen 3 gestorben sind.

Summary: So far, the only successful therapy for severe colitis ulcerosa is total colectomy. Since, as a rule, the disease starts in the rectum and the most important changes occur there, the continence organ ca often not be preserved. The patients must wear an ileum anus all their lives but are capable of working with it (adhesive pelottes, etc.).

This ordinary type of colitis is called by the author low (ascending) colitis in contrast to high (descending) colitis which he was able to observe three times lately. In this rare form, the continence organ can be peserved if surgery is performed in time. However, it is recommendable to perform subtotal colectomy at the beginning of the colitis in the coecum or ileum (?) and to conclude the intervention with an ileorectostomy. Small resections are followed by a relapse (case no. 21). Termini segmentale colitis or right-side colitis is rejected because the disease shows the same progrediency as ascending colitis but in the reversed direction. This "high" colitis is similar to Chron's disease of the colon of which four cases were operated on by the author. He did not observe the spontaneous healings reported in classic ileitis terminalis, but only progrediency with the formation of fistulas which made it imperative to perform colectomy. A criticism follows of the special forms of colitis known until now and an attempt is made at a surgical indication after failure of conservative treatment which includes psychotherapy as well.

In the opinion of the author, surgery should be performed:

1) In cases of acute colitis, apart from life-threatening complications (perforation), if no improvement is achieved with conservative measures within two weeks.
2) In chronic cases if there is invalidity for more than three years in spite of conservative therapy.

In cases vof "high" colitis, only early resection seems to permit preservation of the continence organ.

All these interventions can be performed on one-side today. Out of 42 of the author's personal cases, 28 were operated on, and of these 3 patients died.

Résumé: La thérapeutique, jusqu'ici la seule efficace, de la colite ulcéreuse grave, est la colectomie radicale. Comme, en règle générale, la maladie débute dans le rectum, où se situent également les modifications les plus importantes, il est souvent impossible de conserver l'organe en cause. Les malades sont contraints de porter toute leur vie un anus iléon qui, néanmoins, leur permet de travailler (pelotes adhésives, etc.).

Cette colite régulière est appelée basse (ascendante) par l'auteur en opposition avec la haute (descendante) qu'il observa à trois reprises au cours de la dernière période. Dans cette forme rare, il est possible, si l'on opère à temps, de conserver l'organe en cause. Evidemment, il est recommandé, dès le début de la colite, de pratiquer dans le cæcum ou iléon (?) une colectomie subtotale et de terminer l'intervention par une iléorectostomie. Les résections insuffisantes sont suivies de rechute (cas 21). Les termes de colite segmentaire ou de rightside colitis sont rejetés, vu que l'affection présente la même progression que la colite ascendante, mais en sens inverse. Cette colite « haute » ressemble à la maladie de *Chron* du côlon, opérée 4 fois par l'auteur. Il n'a pas noté les guérisons spontanées, dont communication avait été faite pour l'iléite terminale classique, mais uniquement la progression accompagnée de fistulations qui rendirent inévitable la colectomie. Suit une critique des formes spéciales, à ce jour connues, de la colite et l'essai d'une indication chirurgicale après échec du traitement conservatoire auquel appartient également la psychothérapie.

De l'avis de l'auteur, il conviendrait d'opérer:

1. Dans le cas de colite aiguë, sans parler des complications alarmantes [perforation], quand, dans un délai de 2 semaines, les mesures conservatoires n'ont amené aucune amélioration.

2. Dans le cas d'un cas chronique, quand, en dépit d'une thérapeutique conservatoire pratiquée pendant plus de 3 ans, une invalidité subsiste.

Dans le cas d'une colite « haute », seule la résection précoce semble susceptible de conserver l'organe en cause.

Toutes ces interventions peuvent être pratiquées aujourd'hui en une seule opération.

Sur 42 cas qui incombèrent personnelement à l'auteur, 28 furent opérés, dont 3 à issue fatale.

*) Herrn Professor *Alfred Brunner*, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Zürich, zum 70. Geburtstag.

Allen Bemühungen, die Ursache der echten Colitis gravis ulcerosa aufzuspüren, ist bisher kein Erfolg beschieden gewesen.

Mit aus diesem Grunde sind wir heute immer noch auf eine **symptomatische Therapie** angewiesen. Als Chirurg sieht man nur ausgewählte Patienten, die mit den internistischen Maßnahmen nicht in einem erträglichen Gleichgewicht gehalten werden können. Eine effektive konservative Heilung der schweren Kolitis ist nach aller Erfahrung nur mit größter Reserve anzunehmen, denn trotz nahezu völliger Symptomfreiheit bleiben die einmal vorhandenen Veränderungen des Kolons oft lebenslang bestehen und müssen nach unserem heutigen Wissen als erheblich krebsdisponierend angesehen werden. Die natürlichen, von jeder Therapie unabhängigen, spontanen Remissionen, die zum Charakter einer Kolitis gehören, täuschen bei allen, auch den absurdesten Heilmaßnahmen, Erfolge vor, die keine sind, denn früher oder später folgt der Rückfall, der, sich steigernd, immer schwerer zu sein pflegt.

So empfehlen in letzter Zeit *Cattau* u. a. die „präfrontale Elektrokoagulation", also eine Art Leukotomie, die zwar auch die Krankheit nicht heile, aber die Beschwerden bessere!

Die konservative Unheilbarkeit ist meines Erachtens ein sicheres Kriterium für die Richtigkeit der Diagnose, denn wir werden uns bemühen nachzuweisen, daß differentialdiagnostisch kaum abgrenzbare andersartige Darmentzündungen eventuell spontan abheilen, obgleich sie an anderen Darmabschnitten rückfällig auftreten können, z. B. soll das bei der *Crohn*schen Krankheit der Fall sein.

Die Unklarheit auch in der Pathogenese der Kolitis ist heute so groß, daß ich nicht in der Lage bin, einen verbindlichen Überblick zu geben, er kann rasch überholt sein, ganz im Gegensatz zu dem **chirurgischen Anteil der Therapie.** Die vollständige Entfernung des kolitischen Darmes heilt die Krankheit tatsächlich, und es gehört ebenso zu den Besonderheiten, daß nach der Entfernung des „Erfolgsorgans" die hypothetische Kolitisnoxe kein anderer Abschnitt des Magen-Darm-Kanals, kein anderes Organ stellvertretend wieder annimmt. Kann man eine segmentäre Kolitis tatsächlich im Gesunden resezieren, so scheint, nach dem, was bisher bekanntgeworden ist, selten ein Rezidiv an anderer Stelle aufzutreten (s. *Stahlgren* und *Fergusson* später). Im Gegensatz zu der *Crohn*schen Krankheit, die auch nach langem Zeitintervall eine häufige fatale Rezidivneigung hat, wie die neuesten Forschungen ergeben haben.

Wir verfügen, wie andere Autoren, über eine ganze Anzahl von Kolektomierten, die sich seit Jahren besten Wohlbefindens erfreuen, mit dem das konservativ errungene Gleichgewicht schwerer Fälle, durch Steroide etwa, nicht zu vergleichen ist.

Der Nachteil der chirurgischen Therapie ist oft der „lebenslange" Bauchafter, er scheint in manchen Fällen vermeidbar, wenn rechtzeitig operiert wird und das Rektum noch gesund ist. Ein wichtiger Grund, warum wir zur Kolitis überhaupt Stellung nehmen.

Speziell auf die Frage: permanente Kolostomie oder Sphinktererhaltung wollen wir aus eigener Erfahrung hier besonders eingehen.

Was wissen wir heute von der **Colitis ulcerosa?** 1842 beschrieb *v. Rokitansky* die „katarrhalische Entzündung" des Dickdarms. 1875 prägten *Wilk* und *Moxon* den Terminus „Colitis ulcerosa". 1885 macht *Follet* den Versuch, mit einer Zökalfistel die Krankheit zu beeinflussen. 1913 empfahl *Brown* die Ileostomie. Die Radikaloperation bei der Kolitis ist 1928 von *Bargen* empfohlen worden. Erst als die Krankheit zuerst in USA öfter beobachtet und erkannt worden ist, wurde die Kolektomie zur Methode der Wahl und häufiger angewandt.

Die Bemühungen, die Colitis gravis ulcerosa gegen ähnliche Leiden abzugrenzen, sind erst seit etwa 20 Jahren praktisch bedeutungsvoll geworden. 1938 machten *Crohn* und *Berg* auf eine chronische „ulzeröse" Kolitis aufmerksam, die von *Ranken, Bargen* und *Bui* 1932 als „rechtsseitige" Kolitis beschrieben worden ist. Diese rechtsseitige oder segmentale ulzerative Kolitis ist aber nach *Watkinson, Thompson* und *Goligher* schon 1907 von *Moynihan* beschrieben worden. Ihr wird unser besonderes Augenmerk gelten, denn sie ist die bisher einzige abgrenzbare Verlaufsform, die es erlaubt, bei rechtzeitigem Entschluß zur Operation das Kontinenzorgan zu erhalten. Der Kranke bleibt manchmal rezidivfrei und ist voll kontinent (Abb. 3, 4, 5), Fall 21, 25, 26.

Der Einfachheit halber nenne ich die deszendierende, seltene segmentäre oder rechtsseitige Kolitisform die „hohe" Kolitis, im Gegensatz zu der gewöhnlichen „tiefen" Kolitis, die im Rektum beginnt, aszendierend manchmal im Sigma halt macht, aber in der Regel bis zum Zökum fortschreitet und als „Rückspüleffekt" auch das Ileum befallen kann.

Diese meine Einteilung ist eine chirurgische, denn für den Patienten, der dem Operateur anvertraut ist, bleibt die Frage von eminenter Bedeutung, ob das Kontinenzorgan erhalten werden kann oder nicht. Bei der seltenen hohen Kolitis ist das möglich, ganz gleich, ob sie im Zökum sitzt oder im Sigma, wenn nur das Rektum gesund ist. Bei der aszendierenden „tiefen" Kolitis, besser Proktokolitis, ist es nicht möglich, das Kontinenzorgan zu erhalten. Das Sphinktersystem allein genügt für die Kontinenz nach Wegfall des ganzen Dickdarms leider nicht. Unglücklicherweise sind die „tiefen" Kolitiden weit in der Überzahl (ca. 80% : 20%!).

Welche **Formen der idiopathischen Kolitis** bemüht man sich heute abzugrenzen?

1. Die Colitis gravis ulcerosa. Sie ist als
   a) „tiefe", oder weniger exakt, aszendierende Form, die häufigste Spielart der Kolitis. Sie ist fast immer eine Proktolitis (hat den Mastdarm primär mit befallen, ca. 80% Häufigkeit);
   b) als hohe, deszendierende oder segmentäre Form, eine seltene Variante (ca. 20% Häufigkeit).
2. Die *Crohn*sche Krankheit des Kolons.
3. Die isolierte Proktokolitis (nach *Brooke*).
4. Die Ileokolitis (nach *Brooke*).
5. Die Proctitis chronica cystica. (?)

Diese im ersten Moment übersichtliche Systematik ist klinisch in der Praxis nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit aufrechtzuerhalten. Hört man die einzelnen Verfechter der einzelnen Formen, so klingt alles überzeugend. Die Differenzen beginnen aber schon histologisch, steigern sich klinisch und röntgenologisch, von der Ätiologie ganz zu schweigen.

Die meisten Autoren, so auch wir, können eine Colitis gravis ulcerosa, hoch oder tiefsitzend, von der *Crohn*schen Krankheit des Kolons nur histologisch als wahrscheinlich trennen. Klinisch trauen wir uns eine Differentialdiagnose „im Beginn" aber nicht zu. Andere Autoren meinen jedoch, daß alle diese Kolitiden, auch der *„Crohn"*, eine Manifestation des gleichen Prozesses, vielleicht nur in verschiedenen Schichten des Darmes wären *(Lumb)*. Fast ist man versucht, dem Glauben zu schenken, wenn nicht auch die offenbar spontane Heilbarkeit eines *Crohn* der effektiven Unheilbarkeit der meisten echten schweren Kolitiden neben dem eindeutig unter-



Abb. 1: Ungewöhnliches Operationspräparat eines 24j. Mannes (P. K.) mit totaler Colitis ulcerosa (Fall Nr. 14). Kolektomie am 1. 12. 1959. Das Röntgenbild des Colon ascendens zeigte noch Haustrierung mit scharfer Grenze gegen das schon röhrenförmige Colon transversum. Das Operationspräparat zeigt keine Grenze, die mit dem Röntgenbild übereinstimmt. Vielmehr ist eine scharfe Grenze ganz distal am Zökum zu sehen, das gesund erscheint. Die Kolitis ähnelt makroskopisch einer *Crohns* disease, die „Pflastersteinarchitektur" ist deutlich zu sehen.



Abb. 2: *Crohns* disease des linken Kolons (Z. K., 18 Jahre) (Fall Nr. 24). Operation am 26. 6. 1959. Resektion des fistelnden Segmentes am Sigma, da Kolektomie verweigert. Histol. (Ch. 2515/59): *Crohns* disease. Pat. hat Transversumafter zur Entlastung der Sigmanaht. Am 27. 6. 1960 hemikolektomiert.

schiedlichen histologischen Bild entgegenstünde. Trotzdem möchten wir den Zweifel an dem Dualismus nicht beiseite stellen, wenn wir auch im folgenden den Unterschied anerkennen. *Krauspe*, der die pathologisch anatomische Beurteilung aller unserer Präparate dankenswerterweise übernommen hat, wies uns immer wieder auf die Schwierigkeiten in der Beurteilung hin.

Zur Definition:

Ad 1 (Abb. 1). Die Colitis gravis ulcerosa beginnt in den oberflächlichen Schichten des Kolons und zerstört die Schleimhaut, ja löst im seltenen fulminanten Fall die Darmwand völlig auf. Beim häufigen chronischen Verlauf werden nach und nach alle Wandschichten ergriffen. Die sekundären Veränderungen am Ileum durch Sekretrückfluß (?) gleichen den akuten Veränderungen. In der Mehrzahl der Fälle ist die Grenze gegen noch gesundes oder weniger verändertes Kolon fließend, in unseren Fällen nur am Zökum manchmal scharf zu sehen. So kann die Appendix bei schwersten Kolonveränderungen normal oder nur segmentär erkrankt sein. Die Progredienz der Veränderungen ist offensichtlich. Sie schreiten nicht nur in die Tiefe der Gewebsschichten fort und führen unter fibrinopurulenter Exsudatbildung zu einer völligen Denudierung des Kolons von der Mukosa, sondern die Kolitis kriecht meist vom Anus aszendierend bis ins Ileum weiter. Selten zuerst im Zökum einsetzend schiebt sie sich zum Rektum hinunter. Ganz ausnahmsweise beginnt sie, dann meist an mehreren Stellen, segmentär, um auf oder abzusteigen. Endzustände sind durch fibröse Narben evtl. mit Stenosierung des Darmlumens charakterisiert.

Ad 2 (Abb. 2, 6). Die *Crohn*sche Krankheit des Kolons scheint wie im Ileum (Ileitis terminalis) primär durch ein submuköses Ödem charakterisiert zu sein. Tuberkuloide Granulationen führen zu einer Verdickung der Darmwand und einer Verwerfung der zuerst intakten Mukosa, die einem Kopfsteinpflaster gleicht. Erst später kommt es evtl. zu konfluierenden sekundären Ulzera und sekundärer Infektion (siehe auch *Henning* und *Demling*).

Im Gegensatz zur Kolitis hat ein Kolon mit *Crohn*scher Krankheit die Tendenz mit anderen Hohlorganen ausgedehnte fistulöse Kommunikationen einzugehen.

Die *Crohn*sche Krankheit des Kolons ist im Vergleich zur Colitis gravis ulcerosa seltener.

Ad 3. Unter Proktokolitis wollen *Strauss, Schwarz, Hess, Thayssen* und *Brooke* eine auf das Rektum beschränkte Entzündung verstehen, die anamnestisch Diarrhoen mit einer Obstipation abwechseln läßt. Sie ist erst eine unheilbare Proctitis granularis und ähnelt, sehr langsam auf das Colon pelvinum übergreifend, dann einer Colitis ulcerosa.

Ad 4. Als Ileokolitis trennt *Brooke* eine im Ileum beginnende Entzündung ab, die auf das Kolon fortschreitet und die durch eine Steatorrhoe charakterisiert ist *(Avery-Jones)*. Da aber dieser Stoffwechseldefekt und Leberkrankheiten (Zirrhosen) auch bei anderen Kolitiden vorkommen (*Watkinson* etc.) und eine exakte pathologisch-anatomische Definition heute noch nicht gegeben werden kann, sollte man dieser Abgrenzung kritisch gegenüberstehen *(Watkinson, Thompson, Goligher)*. (Abb. 3, 4, 5), Fall 21, 25, 26.

Ad 5. Die Proctitis cystica (Fall 38) ist eine äußerst seltene Krankheit, die man auch klinisch noch nicht sicher charakterisieren kann. In einer chronisch entzündlich veränderten Schleimhaut sieht man bis erbsengroße Zysten dicht gelagert, die histologisch wie eine Pneumatosis intestini, aber nur sehr viel gröber, aussehen. Ich habe nur ein Operationspräparat im St.-Marks-Hospital in London und 2 Fälle rektoskopisch gesehen. Mein eigener Patient lehnte die Operation ab. (Die P. cystica soll evtl. mit Vit.B-Mangel auftreten.)

N. A., 63j. Mann, mit einer 5 Monate langen Vorgeschichte, wurde am 27. 10. 1959 rektoskopiert. Blutungen aus dem Rektum, unabhängig vom Stuhlgang. Sonst keine Beschwerden und regelmäßiger Stuhlgang. Rektoskopisch: Starke hämorrhagische Proktitis. Die Mukosa ist bis 20 cm hoch von glasigen bis erbsgroßen Zysten durchsetzt. Röntgenologisch im Sigma und Colon descendens nur leichte Kolitis. Pat. ist mit unverändertem Befund arbeitsfähig (16. 5. 1960).



Abb. 3a

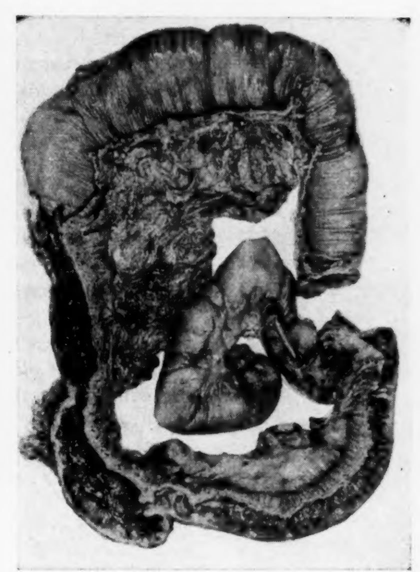


Abb. 3b

Abb. 3: Ileokolitis eines 26j. (Mi. K. H., Nr. 25), seit 1959. Röntgen 386/11/A. Operation am 25. Mai 1960. Subtotale Ileokolektomie, Ileorektostomie. Ausgedehnte Resektion bis weit ins gesunde Ileum und unter Wegnahme des Colon sigmoideum. Histologisch (Prof. *Krauspe*, Path. Instit. der Univ. Hamburg) läßt sich der Befund weder einer Kolitis noch einem *Crohn*, eher beiden zuordnen (Ch 2302/60).



Abb. 4

Abb. 4: Röntgenbild einer Ileokolitis im Beginn (Prof. *Prévôt* und I. Med. Univ.-Klinik Hamburg-Eppendorf, Prof. *Berg*). F. U., 19 Jahre. Rektoskopie zwischen 9. 12. 1958 und 16. 1. 1959. — Mastdarm bis 20 cm o. B. Rektoskopie am 25. 5. 1960: Eitrig hämorrhagische Proktitis mit 2 großen Ulzera mit wallartigen Rändern, 15 cm hoch im Rectum mobile. Inzwischen reseziert.

A. B. Goodall und *J. R. S. Sinclair* beschrieben das Krankheitsbild als Colitis cystica superficialis.

Wir glauben, den Tatsachen nicht Gewalt anzutun, wenn wir uns bei der Indikation zur operativen Therapie klinisch nur von der hartnäckig rezidivierenden Kolitis leiten lassen, die ein monotones Symptombild ihr eigen nennt, das man meist erst nach einem Eingriff, am Präparat, so wie obenstehend, einigermaßen klassifizieren kann. Entscheidend für den Chirurgen ist die konservative Unheilbarkeit. Die Röntgenologie täuscht uns in mehrfacher Hinsicht. Die landläufige Meinung, der Verlust der Haustrierung sei ein unabdingbares Kennzeichen für den schweren Fall, ist irrig (Abb. 1). Vor kurzem konnte ich einen hochakuten tödlichen Kasus als Beispiel gut erhaltener Haustrierung beobachten. Andererseits scheint im ersten Beginn einer Kolitis die Haustrierung in manchen Segmenten zu fehlen und nach der Kontrastbreientleerung doch ein überraschend intaktes Mukosa-Faltenrelief phasenweise aufzutauchen. Solche Patienten in meist gutem Allgemeinzustand, aber mit unbeeinflußbaren blutigen Diarrhoen haben oft nur mikroskopisch starke submuköse entzündliche Veränderungen. Fall Nr. 9.

Der röntgenologisch scheinbar ganz scharf abzugrenzende röhrenförmige kolitische Darmanteil erweist sich bei der Operation nicht als die wahre Grenze zum Gesunden. Trotz erhaltener Haustrierung kann keine Rede davon sein, daß der haustrierte Abschnitt gesund sei, er ist sehr oft so schwer verändert, wie der starre Teil, und muß deshalb entfernt werden (Abb. 1, 3). Zweimal ließen wir uns bei der Resektion nur von der Röntgenologie leiten und mußten nachresezieren. Die Grenzen der Resektion können nur rektoskopisch und während der Operation festgelegt werden.

Eine Operation kommt selbstverständlich immer erst nach **konservativen Versuchen** in Frage. Wie steht es damit heute?

Aus der Fülle der Mitteilungen möchte ich nur die wenigen Ergebnisse bringen, welche vor allem den Zeitfaktor berücksichtigen.

Truelove u. Mitarb. haben sich in 5 Forschungsgruppen von 1952 bis 1955 mit der internen Behandlung der Colitis ulcerosa befaßt (169 Patienten, 71 Erstfälle, 98 Rezidive, 32% schwer, 55% mittel, Rest leicht.)

1. Sie stellten fest, daß die Steroide den akuten Prozeß innerhalb 6 Wochen beeinflussen.
2. ACTH wirkt beim akuten Fall schneller als Cortison.
3. Unter der Behandlung tritt eine Fülle von Komplikationen auf, die beim ACTH häufiger sind, als beim Cortison (u. a. Hyperkortizismus).



Abb. 5: Rezidiv nach sparsamer Resektion einer Ileokolitis (hohen Kolitis) vom 2. 2. 1960 distal von der Ileotransversostomie am 20. 1. 1959. 16j. Junge (Mü. K. H. Fall Nr. 21), von Prof. *Schäfer*, Univ.-Kinderklinik, Hamburg-Eppendorf). Histologisch: *Crohns* disease des Colon ascendens und Ileums? Makroskopisch ebenso. Jetzt schon Ulzera im Rektum 2. 2. 1960. Das Röntgenbild zeigt die auch im ersten Operationspräparat bestätigte „pflastersteinartige" Verwerfung der Mukosa. Die Ulzera, die eben im Rektoskop zu sehen sind, sprechen aber für eine Colitis ulcerosa.



Abb. 6: Perianales Fistelsystem und Operationspräparat eines 30j. Mannes (H. H. Fall Nr. 20) vom 16. 9. 1958, abdominoperineale Proktosigmoidektomie. Histologisch: *Crohn*sche Krankheit des Rektosigmoids mit vollständiger Zerstörung des Analkanals.

Diese Komplikationen sind im einzelnen:

Psychische Störungen	Herpes zoster
Ulkusperforationen	Pneumonie
Ulkusblutungen im Magen	Multiple Lungenabszesse
Kolonperforationen	Prostatahypertrophie (?)
Schwere Darmblutungen	Venenthrombosen (bei Kolitis auch postoperativ häufig!)
Arthritis	
Elektrolytstörungen	Lungenembolie (bei Kolitis auch postoperativ häufig!)
Pyelonephritis	
Ekzeme	Spritzenabszesse
Soorinfekte	Hepatitis.

Von allen durch diese Forschungsgruppe behandelten Fällen starben 7,1%, 8,3% mußten operiert werden.

4. Die Rückfälle waren nach ACTH-Behandlung häufiger als nach Cortison.

5. Die Rezidive sprachen aber wieder besser auf ACTH an.

6. Eine Erhaltungsdosis von Cortison verhindert den Rückfall nicht.

7. Rückfallkranke sprechen, wenn sie überhaupt angesprochen haben, in gleicher Art auf das Steroid an. Es ist kein Unterschied bei ACTH und Cortison im Endeffekt zu eruieren.

Kellock weist darauf hin, daß die Mortalität mit jedem Rückfall größer wird. Bei über 60j. beträgt sie 50%. Er hat wie *Truelove* beobachtet, daß manche Patienten besser auf Cortison, andere besser auf ACTH ansprechen. *Kellock* macht den guten Vorschlag, nicht die Anzahl der Stühle aufzuschreiben, sondern deren Gewicht anzugeben! Dann kann die bei der Kolitis so wichtige Aufrechterhaltung der Körperkonstanten sicher gewährleistet werden.

Lindenbergh baut seine Monographie auf 161 Fälle auf. Konservativ konnten bei ihm 70—90% der Kolitiker gebessert werden.

1938 wurden 12% der Kolitiker chirurgisch behandelt, heute 48 bis 58%! Dabei ist die chirurgische Mortalität, was auch wir ausdrücklich bestätigen können, heute gering — 4,3%.

Von den 161 Fällen wurden mit konservativen Maßnahmen nur 19% voll arbeitsfähig. In den 12,5 Berichtsjahren starben 30%. Von den chirurgisch mit Kolektomie und Ileostomie behandelten wurden 58% der dänischen und 67% der amerikanischen Kranken voll arbeitsfähig. Die Gesamtsterblichkeit der operativ Behandelten betrug in den 12,5 Jahren 25%.

1941 hat *N. Svartz* die Azulfidine in die Therapie der Kolitis eingeführt. Es handelt sich um eine keimwidrige Therapie, die ebenso symptomatisch wie die Steroidtherapie ist. Es nimmt deshalb nicht Wunder, daß auch mit ihr kein entscheidender Umschwung zu beobachten ist.

Aus der sehr gründlichen Arbeit von *Moertel* über dieses Mittel ist der Prozentsatz der „chirurgischen" Fälle nicht zu ersehen. Bei uns wurden Fall 25 und Fall 26 mit Azulfidin ohne Dauererfolg behandelt. *Hightower u. Mitarb.* analysierten 220 Kolitiskranke, von denen 104 Komplikationen hatten. 61 dieser Patienten wurden konservativ behandelt und 43 chirurgisch. Das sind 19%.

Wheelock und *Warren* haben alle Patienten, die zwischen 1915 und 1943 in ihr Krankenhaus kamen, 1955 nachuntersucht. Es waren 343 Kranke, das sind 71%, deren Schicksal überprüft werden konnte. 19,1% starben ohne Operation. 60% erforderten im Laufe der Jahre chirurgische Hilfe. 20,9% lebten ohne chirurgischen Eingriff und 79% von diesen waren bei guter Gesundheit.

Cattell und *Colcock* stellen bei 50% ihrer Kolitiker die Indikation zum chirurgischen Eingriff.

Mit anderen Worten: es ist müßig darüber zu diskutieren, welche Therapiekombination die beste ist, das Ausgangskrankengut ist sicher zu verschieden.

Über die schweren Fälle dürften sich alle einig sein, über die leichten aber nicht. Da wird wohl manches schon als Kolitis bezeichnet, was auch von selbst geheilt wäre.

E. D. Kiefer sagt, daß von seinen 100 Fällen die besten Erfolge mit Steroiden bei den „Kolitiden" zu beobachten waren, die ohne sekundäre Infektion blieben (!).

Im Gesamtbild der Kolitis sind die Bemühungen der Psychotherapie aus dem gleichen Grund ebenso schwierig zu beurteilen. Eine Einflußnahme ist nicht von der Hand zu weisen. Wir sehen immer wieder Fälle, die sehr günstig reagieren. Die Arbeit von *Curtius* erfordert Beachtung. Was soll man aber dazu sagen, wenn man hört, daß Psychotherapeuten ihre Maßnahmen auch mit Steroiden kombinieren? Wir kennen eine heute 54j. Patientin L. M. Fall 42 mit einer schweren Kolitis seit 1946. Im Jahr 1949 wurde eine Ileostomie angelegt. Die Kolektomie verweigerte die Kranke. Seit der Kotableitung besserte sich der Allgemeinzustand, aber aus dem ausgeschalteten Kolon wird Blut und Schleim ausgeschieden. Die Patientin war lange Zeit in psychotherapeutischer Behandlung und kann auch heute noch mit dem autogenen Training die Absonderung in Grenzen halten. Nur wenn sie stark erkältet ist, sondert der Darm viel stärker ab und dann „nütze die Suggestion nichts". Bei der Nachuntersuchung am 16. 5. 1960 erwies sich das Rektokolon so weitgehend obliteriert, daß eine Untersuchung nicht mehr möglich war. Die Kranke ist mit dem Zustand zufrieden.

Die gleiche Beobachtung — Verschlimmerung der Kolitis bei Erkältungen — teilte uns auch der 24j. P. K. Fall 14 mit, der nach der Kolektomie noch einen Rektumreststumpf zur Potenzschonung zurückbehalten hat. Dieser von jeder Funktion ausgeschaltete Stumpf reagiert pünktlich auf jeden Schnupfen!

In der Überschau gesehen, kann die Symptomatologie der Kolitis von den verschiedensten Seiten her günstig und ungünstig beeinflußt werden. Kein spezielles konservatives Verfahren aber konnte sein Primat nachweisen.

Die konservative Behandlung ist von *Henning* und *Demling* umfassend dargestellt worden. Die Internisten sehen ja den größten Teil der Kolitiden und können vor allem über die hier nötige individuelle Behandlung besser berichten als wir. Zweifellos wird ein großer Teil der Kolitiker in einem erträglichen Gleichgewicht durch interne Maßnahmen gehalten werden.

Die Frage, **wann muß operiert werden,** kann nach dem heutigen Stand der Dinge für den Einzelfall wie folgt beantwortet werden:

1. Bei der akuten Kolitis

Falls innerhalb von 2 Wochen die Symptome, z. B. durch Steroide, nicht entscheidend beeinflußt werden können, ist der dem Patienten zumutbare größte Eingriff gerade richtig. Die einzeitige totale Kolektomie mit Ileostomie liefert die beste Gewähr, das Leben zu retten. Freilich wird man von Fall zu

Fall mit Teilresektionen zufrieden sein müssen, manchmal vielleicht nur eine Ileostomie anlegen können. Es ist aber heute sicher, daß die generelle Ileostomie ohne Kolektomie eine wesentlich höhere postoperative Mortalität hat als eine Kolektomie in akutem Stadium. Die Kolektomie ist fast immer durchzuführen. Selbst bei schlechtem Zustand mit Blutdruck unter 100, systolisch wird der Eingriff gut überstanden, denn fast alle diese Patienten sind jung. Uns hat sich bei diesen hochfieberhaften ausgetrockneten und von Tenesmen geplagten Kranken die Beobachtung des Pulses und des Blutdrucks als ein sicheres Kriterium für die Operationsindikation erwiesen. Man soll die Pat. nicht dekompensieren lassen und dann erst den Chirurgen holen.

Ein Beispiel eines solchen fulminanten, dekompensierten Falles: E. A., 56j. Frau (Fall 4). Seit Sommer 1959 Kolitis, am 10. 2. 1960 plötzliche fieberhafte Verschlechterung, konservative Behandlung mit Steroiden bis 23. 3. 1960. Kein Erfolg, aber septische Temperaturen und Kollaps. Puls über 120. Allgemeinzustand so schlecht, daß sie inoperabel war. 11. 4. 1960 Meteorismus — multiple Kolonperforation, operativ bestätigt am 12. 4. 1960. Ileostomie. Exitus letalis am 14. 4. 1960 an kotiger Peritonitis.

Neben der Kreislaufdekompensation ist das Auftreten von Meteorismus ein alarmierendes Zeichen. Perforationen, besonders unter Steroiden, verlaufen fast symptomlos, und (wie oben) beim späten Eingriff finden wir schon eine hoffnungslose Peritonitis. Ich habe den Eindruck, daß die Aufrechterhaltung der Körperkonstanten unabdingbare Voraussetzung für das Gelingen einer Operation ist. Diese Bemühungen konservativer Therapie genügen aber nicht, den immer völlig offenen Verlauf der Kolitis irgendwie zu beeinflussen. Wir müssen einsehen, daß wir bisher keine kausale Therapie zu treiben verstehen und unter den symptomatischen Erfolgen den rechten Zeitpunkt für den Eingriff versäumen können.

2. Bei der **chronischen Kolitis** soll operiert werden, wenn trotz 3jähriger konservativer Therapie die Patienten unfähig sind, normal zu leben und zu arbeiten *(Brooke, Wheelock, Dukes* und *Lockhart-Mummery).*

Nach dieser Zeit ist bei den meisten Fällen das Kolon eine große Granulationsfläche ohne Mukosa, nur hie und da sind noch Restinseln von Schleimhaut. Die Krankheit ist dann in einem Stadium effektiver Unheilbarkeit, da sich die Mukosa ebensowenig über so große Wundflächen regenerieren kann wie bei einer großflächigen Verbrennung. Diese „kolitische" Wunde allein schädigt die Patienten sehr, sie sterben an einer „weißen" Verblutung in chronischem Schock. Ist nach dieser Zeit von 3 Jahren die Mukosadecke noch intakt, kann zugewartet werden. Ist sie vorher schon weitgehend zerstört, muß eher operiert werden. Sicherer als die Röntgenologie gibt die Rektoskopie darüber Aufschluß. Da die meisten Kolitiden im Rektum beginnen, kommt der direkten Inspektion große Bedeutung zu. Im Zweifelsfall mache man eine Probeexzision. (Manche warnen davor, es würden Ulzera zurückbleiben.) Auch die digitale (immer schmerzhafte) Untersuchung gibt einen wichtigen Hinweis über die mögliche Reversibilität des Prozesses. Tastet der Finger das Rektum als derbes Narbenrohr, so soll es entfernt werden. Eine sichere Indikation für den chirurgischen Eingriff geben die mit der Kolitis auftretenden Komplikationen. Die lebensgefährliche Darmblutung mit Kollaps, die Perforationsperitonitis und die Peritonitis ohne Perforation sind eine klare Grenze für die Internisten. Jede Lumenstörung des Kolons, wie die Striktur oder als Folge einer chronischen Perforation, die Fistel, kann bei der Kolitis nur durch Kolektomie beseitigt werden. Die Fistelbildung ist bei der Kolitis nicht selten im Rektumbereich mit einer Striktur vergesellschaftet. Es handelt sich in den meisten Fällen um pelvirektale, das ganze Sphinkterorgan mit dem Levator umgreifende Fisteln, die oberhalb einer tiefen oder hohen zirkulären oder tubulären Mastdarmstriktur beginnen. Sie sind Folgen pelvirektaler Abszesse infolge der Proktokolitis (evtl. über vereiterte pararektale Lymphknoten entstanden). Jede plastische rekonstruktive Maßnahme scheitert. Ich habe mehrmals versucht, im freien Sigmabereich eine Fistel durch sparsame Exzision zu verschließen — fast immer rezidiviert sie. Nur die Exzision des Kolons hann hier helfen. Sublevatorische Fisteln und vor allem Fissuren treten auch bei Kolitikern auf, sie sind wie üblich durch Spaltung zu behandeln. Auch der chronische Fall kann natürlich bei akuten Schüben infolge drohender Kreislaufdekompensation jederzeit den Operateur erheischen. Wenn eine Leberzirrhose aufgetreten ist, so dürfte der günstigste Operationstermin schon versäumt sein. Der Zusammenhang — Kolitis-Infekt — Eiweißmangel und chronische Hepatitis ist sicher häufiger als bekannt. Dieser circulus vitiosus kann nur durch die rechtzeitige Kolektomie unterbrochen werden. Eine eigenartige Komplikation, die zum Eingriff zwingt, ist die Arthritis. Diese „Polyarthritis" tritt in allen Verlaufsformen auf. In unserem einen Fall 10 verschwanden die Schmerzen schlagartig erst dann, als das letzte Restchen kolitischen Darmes entfernt worden war. Die selteneren Komplikationen, wie die Iritis, Stomatitis und nekrotisierende Pyodermie, das Magenulkus, schwere Venenthrombosen, erfordern sinngemäßes radikales Vorgehen am Kolon, ebenso wie die sekundäre akute Ileitis, die mit Tenesmen und Erbrechen einhergeht. Wir haben sie auch nach der Kolektomie gesehen.

Eine heute wohlbekannte Gefahr, die alle lang dauernden Kolitisfälle bedroht, selbst die in einem erträglichen Gleichgewicht, ist die Ausbildung eines Kolonkarzinoms.

N. Svartz hat darauf verwiesen, daß gerade in der Periode der Mukosaregeneration die Kanzerogenese liegt. Solche Kranke waren längst aus der Behandlung entlassen! Dazu kommt, daß niemand den Kolitiskrebs in vivo diagnostizieren kann. Er bildet keinen prominenten Tumor, sondern wächst sofort in die Tiefe und hat schon deshalb eine schlechte Prognose. Selbst „Warnpolypen" fehlen. Die durchschnittliche Kolitisdauer bis zum Krebs beträgt etwa 10 Jahre. *Dukes* und *Lockhart-Mummery* finden bei 153 Kolektomien den Krebs in 5,2% ihrer Fälle. Das Durchschnittsalter dieser Patienten war 42 Jahre. *Bargen, Sauer etc.* schätzen die Krebsgefahr bei den Kolitikern im Vergleich zur gesunden gleichen Altersklasse 30× höher ein.

Die Krebsgefahr ist natürlich beim schweren Fall größer *(Cattell)*, aber da wird der Entschluß zum Eingriff desto leichter fallen.

Da sich in letzter Zeit die Mitteilungen gerade über dieses Thema häufen, verdient es alle Aufmerksamkeit. *(Hichey* und *Tidrich u. a.*, Literatur auch *Dukes* 1954.) Soweit ich die Literatur übersehe, beschreiben *Goldgraber u. Mitarb.* bisher die meisten Kolitiskrebse, nämlich 24. Bei 13 wurde der Krebs zufällig bei der Sektion gefunden. 12 dieser Patienten starben an Metastasen. Die kürzeste Kolitisdauer, die bei einem 37j. mit einem Krebs endete, betrug 7 Monate. 5mal traten die Karzinome multipel auf. (Siehe unser Fall 40 mit 2 Kolonkrebsen.)

Wir selbst verfügen über einen Mastdarmkrebs einer 64j. Frau. H. L., Fall 7, die im Krieg um 1940 an der II. Med. Klinik Berlin von *v. Bergmann* an einer Kolitis ulcerosa behandelt worden ist und seither beschwerdefrei blieb. Sie entwickelte in der auch heute noch makroskopisch veränderten Rektummukosa einen Krebs, der von vornherein als tiefes Ulkus in Erscheinung trat und am 8. 12. 1959 radikal entfernt wurde. Pat. ist bei der Nachuntersuchung am 20. 5. 1960 beschwerdefrei.

3. Bei der „hohen Kolitis" scheint mir die Frühresektion das Kontinenzorgan erhalten zu können. Deshalb bald operieren!

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. Stelzner, Chirurg. Univ.-Klinik, Hamburg 20, Martinistr. 52.

DK 616.348 - 002 - 089

Aus der Universitäts-Frauenklinik Jena (Direktor: Prof. Dr. med. habil. *W. Möbius*)

Indikationen und Aussichten elektrotherapeutischer Verfahren in Prophylaxe, Therapie und Rehabilitation gynäkologischer Erkrankungen*)

von W. MÖBIUS

Zusammenfassung: An elektrotherapeutischen Verfahren stehen für die Behandlung gynäkologischer Erkrankungen der galvanische Strom, hochgespannte, hochfrequente Ströme, die Diathermie, die KW- bzw. UKW-Anwendung zur Verfügung. Von diesen Verfahren wird in der modernen Therapie hauptsächlich das letztere angewandt. Es werden Indikationen, Kontraindikationen, Art und Erfolge der Anwendung der KW- bzw. UKW-Therapie besprochen. Besonders herausgestellt ist ihre Anwendung bei Entzündungen und Entzündungsfolgen im Bereich des inneren Genitales der Frau. Aber auch bei anderen Erkrankungen nicht entzündlicher Genese findet die KW und UKW im gynäkologischen Bereiche Anwendung. Gleichzeitig wird davor gewarnt, die KW oder UKW als „Verlegenheitstherapie" ohne vorherige genaue Diagnose durchzuführen.

Summary: Electrotherapeutic measures for the treatment of gynaecological diseases are galvanic current, high voltage and high frequency currents, diathermy, short wave and ultra-short wave treatment. The latter of these procedures is used mainly in modern therapy. Indications, counter-indications, type and results of the application of short wave and ultra-short wave therapy are discussed. Their application in cases of inflammatation and the consequences of inflammation in the area of the inner genitals of the woman is particularly emphasized. However, short waves and ultra-short waves are also used in the field of gynaecology in other diseases of non-inflammatory genesis. At the same time, a warning is voiced against using short waves or ultra-short waves as "dilemma" therapy without an exact preliminary diagnosis.

Résumé: En fait de procédés électrothérapeutiques pour le traitement des affections gynécologiques, on dispose du courant galvanique, de courants à haute tension et haute fréquence, de la diathermie et de l'application d'ondes courtes ou d'ondes ultra-courtes. De ces procédés, le dernier surtout est appliqué en thérapeutique moderne. L'auteur discute les indications, les contre-indications, la manière et les heureux résultats de l'application de la thérapeutique par ondes courtes ou ondes ultra-courtes. L'auteur met particulièrement en relief son application dans les inflammations et les séquelles inflammatoires au niveau des organes génitaux internes de la femme. Mais également dans d'autres affections d'étiologie non inflammatoire, les ondes courtes et les ondes ultra-courtes trouvent leur emploi dans le domaine gynécologique. En même temps, l'auteur met en garde contre la pratique des ondes courtes ou des ondes ultra-courtes comme « thérapeutique faute de mieux » sans avoir posé au préalable un diagnostic précis.

Im Bereich gynäkologischer Erkrankungen hat die Anwendung elektrotherapeutischer Verfahren schon seit deren Entwicklung eine wichtige Rolle gespielt.

Im gynäkologischen Fachgebiet liegen die erkrankten und zu behandelnden Organe anatomisch-topographisch in der Tiefe des kleinen Beckens. Durch sonstige Maßnahmen ist eine Tiefenwirkung nur schwer zu erreichen. Deshalb wurde bereits sehr früh nach geeigneten therapeutischen Maßnahmen gesucht, insbesondere mußte man Wege und Möglichkeiten finden, um durch Wärmeapplikation eine Unterstützung der Abwehrvorgänge bei Entzündungen im kleinen Becken zu erreichen. Diesem Ziel dient die Anwendung

1. von galvanischem Strom,
2. von hochgespannten, hochfrequenten Strömen,
3. von niedriggespannten, hochfrequenten, langwelligen Strömen,
4. von niedriggespannten, hochfrequenten, kurzwelligen Strömen.

I. Galvanische Ströme.

Bei Anwendung des galvanischen Stromes ist der Widerstand im Körper sehr hoch. Er beträgt zwischen 1000 und 5000 Ohm, wobei der Hauptwiderstand in der Haut zu suchen ist.

Steigert man die Stromstärke, so kommt man zu einem Schwellenwert; jenseits desselben tritt bei weiterer Steigerung der Stromstärke eine Reizung sowohl der sensiblen als auch der motorischen Nerven ein. Als Folge werden Muskelkontraktionen und Schmerzen beobachtet.

Die Wirkung des galvanischen Stromes zeigt:

a) nerven- und muskelerregende Effekte,
b) allgemeine Beruhigung,
c) Elektrolyse.

Früher wurde der galvanische Strom angewandt, um eine Elektrolyse oder um eine vaginale Kataphorese zu erzielen. Dabei wurde eine Elektrode in den Uterus, die andere auf die Bauchdecke aufgelegt. Batterieströme von 40—60 Volt und bis zu 200 mA bewirkten am positiven Pol eine Alkali- und am negativen Pol eine Säurebildung.

Damit sollten Blutungen gestillt und Myome zur Verkleinerung gebracht werden. Diese Anwendung des galvanischen Stromes ist heute als veraltet, ja sogar als schädlich abzulehnen.

Der galvanische Strom wird heute noch zur Behandlung von Hyperästhesien an der Körperoberfläche infolge chronischer Entzündungen des inneren Genitale angewandt. In manchen Fällen kommt auch die Galvanisation im Bade mit Stromstärken bis zu 200 mA in Frage. Hierher gehört auch die Anwendung der Vierzellenbäder.

Interessant ist die Tatsache, daß der galvanische Strom zur Überwindung der Neugeborenen-Asphyxie bereits im Jahre 1806 von dem damaligen Subdirektor der Universitäts-Frauenklinik Jena, *Froriep*, angewandt wurde.

Die Asphyxiebehandlung (blaue Asphyxie) nach der Ge-

*) Nach einem am 31. Mai 1960 in Berlin gehaltenen Fortbildungsvortrag.

burt wird heute mit niedrigfrequenten, langsam ansteigenden Stromtypen oder auch mit Stromstößen durchgeführt.

II. Hochgespannte, hochfrequente Ströme (*D'Arsonval*isation)

Diese Stromart wurde früher zur Geburtseinleitung, als Wehenmittel und zur Stärkung der Blasen-Sphinkter-Funktion (Fulguration) empfohlen. Auch zu spasmolytischer Wirkung auf Uterus, Darm, Blase und Bauchdecken fand die *D'Arsonval*isation Anwendung, sie ist heute verlassen.

III. Niedriggespannte, hochfrequente, lang-wellige Ströme = Diathermie.

Bei Stromdurchgang durch Zellen und Moleküle tritt eine Wanderung der Ionen auf. Bei Anwendung von Wechselströmen entsteht eine Wanderung hin und her, also in der jeweilig fließenden Stromrichtung.

Bei sehr schnellem Wechsel der Stromrichtung kommt es schließlich zu keiner Wanderung mehr. Diese Grenze liegt bei 200 000 Wechsel/sec., wie von *Gildemeister* einwandfrei nachgewiesen werden konnte. Diese Schwingungszahl/sec. entspricht einer Wellenlänge von 1500 m.

Oberhalb dieser Schwingungszahl hört also die Erregung von Nerven und Muskeln auf. Die Anwendung von noch größerer Schwingungszahl entspricht der Langwellentherapie mit einer Wellenlänge von 100 m bis 400 m und einer Frequenz von 1—3 Mill. Schwingungen/sec. *(Hertz)*.

Eine Wellenlänge zwischen 10—100 m und damit eine Schwingungszahl von 3—50 Mill. *Hertz* entspricht dem Bereich der Kurzwellentherapie.

Die Ultrakurzwelle hat eine Wellenlänge von 1—10 m und eine Schwingungszahl von 30—300 Mill. *Hertz* (s. Tab. 1).

Tabelle 1
Wellenlänge und Schwingungszahl elektrischer Ströme (nach *Guthman*)

Wellenlänge in Metern	Schwingungszahl/sec. = *Hertz* = Hz = V	
150 000	2 000	Grenze der mechanischen Erzeugung mittels Dynamo
100 000	3 000	
10 000	30 000	
1 500	200 000	Grenze der Erregbarkeit von Nerven und Muskeln *(Gildemeister)*
1 000	300 000	
100	3 000 000	
20,10	14 925 373	International vereinbarte Frequenz für medizinische KW-Geräte (20-m-Welle)
11,05	27 149 321	International vereinbarte Frequenz für medizinische KW-Geräte (11-m-Welle)
10	30 000 000	
7,38	40 650 406	International vereinbarte Frequenz für medizinische KW-Geräte (7-m-Welle)
1	300 000 000	
$\lambda = \frac{300\,000\,000}{V}$	$V = \frac{300\,000\,000}{\lambda}$	

Die **Diathermie** hat also eine Wellenlänge von 100 bis 400 m und eine Schwingungsfrequenz von 1 Mill. bis 3 Mill. *Hertz.*

Der Stromdurchgang bewirkt eine aktive Hyperämie und eine starke Durchwärmung, zunächst lokal, bei längerer Anwendung aber auch eine allgemeine Erwärmung: Bei Verhinderung der allgemeinen Wärmeabgabe kommt es beispielsweise nach 10 Min. Diathermiebehandlung zu einer Temperatursteigerung von 1—3° der Körpertemperatur.

Die Anwendung erfolgt stets durch Metallelektroden, die im Rahmen der gynäkologischen Diathermieanwendung am Bauch, am Rücken, in der Hüftgegend oder als vaginale Elektroden angelegt werden.

Die Indikation ergibt sich aus der lokalen Hyperämie und Durchwärmung der bestrahlten Körpergegend. Vorwiegend findet die Diathermie bei chronischen Entzündungen des Uterus und seiner Umgebung Anwendung.

Es ist stets die Kontrolle des Tastbefundes, des Blutbildes und der Blutsenkung erforderlich. Stärkere Wärmeempfindung in der Gegend der Elektroden ist zu vermeiden.

Die Dauer der Behandlung beträgt anfangs 5 Min. Sie sollte täglich um 1—2 Min. gesteigert werden. Die Dauer der Sitzung soll nicht über 20—25 Min. hinausgehen. Insgesamt werden Serien von 10—12 Sitzungen in täglichem oder zweitägigem Rhythmus verabfolgt.

Das Diathermieverfahren ist heute allgemein wegen vieler Nachteile auf dem gynäkologischen Fachgebiet verlassen. Es finden sich nur noch vereinzelt Apparate und Behandlungsmöglichkeiten, deshalb soll auf die Indikation im einzelnen nicht eingegangen werden.

Erhalten hat sich die chirurgische Diathermie. Durch Konzentration der Stromlinien auf kleine Elektroden ist die Elektrokoagulation, die Verschorfung und das elektrische Schneiden möglich.

Die Elektrokoagulation und die Verschorfung hat sich bewährt bei Erosionen und Ektopien der Portio. Selbstverständlich muß vor Anwendung derselben durch Kolposkopie und zytologische Kontrolle ein maligner Prozeß an der Portio ausgeschlossen worden sein. Die Elektrokoagulation und Verschorfung hat sich bei der Behandlung der Portioerosion vor allem dann bewährt, wenn noch Kinderwunsch besteht oder Schwangerschaften noch zu erwarten sind. Darüber hinaus findet die Elektrokoagulation und die Verschorfung Anwendung bei karzinomatösen Kraterblutungen behandelter und unbehandelter Genitalkarzinome und bei der Behandlung endovesikaler Tumoren, besonders der Papillome.

Das Elektroschneidegerät hat gegenüber dem Skalpell den Vorteil, daß nach dem Schnitt Blut- und Lymphbahnen geschlossen und daß gleichzeitig die Keime vernichtet werden.

Das Elektroschneidegerät wird im Rahmen der Gynäkologie angewandt:

zur therapeutischen Abtragung exophytischer Karzinome vor der Intensivtherapie,
bei der Vulvaexstirpation,
bei der Konisation der Portio
und bei anderen Probeexzisionen
sowie beim Öffnen des Anus praeter naturalis.

IV. Niedriggespannte, hochfrequente Kurzwellenströme = Kurzwellen — Ultrawellen.

Die Diathermie hat den Nachteil, daß sie metallische oder elektrolytische Leiter (Elektroden) benötigt. Die Kurzwellen dagegen gehen durch Luftschichten sowie durch nicht- oder schlechtleitende Körper hindurch.

Diese Tatsache bewirkt eine erhebliche Entlastung der Haut und Fettschicht und eine Vergrößerung der Tiefenwirkung. Gegenüber der Diathermie läßt sich diese Tiefenwirkung auf das 10- bis 20fache bei der Kurzwellenanwendung steigern.

Stets tritt eine meßbare Temperaturerhöhung in Scheide,

Uterus und Rektum ein, die aber im allgemeinen nicht mehr als 1° C beträgt, wie aus Messungen von *Beuthe* hervorgeht. Die Steigerung der lokalen Hyperthermie ist besonders deutlich bei niedriger Außentemperatur.

Die günstigste biologische Wirkung für gynäkologische Behandlungen im kleinen Becken scheint eine Wellenlänge von 5,5—6,5 m hervorzurufen. Gleichzeitig muß festgestellt werden, daß bei entzündlichen Prozessen überhaupt Ströme mit einer Wellenlänge von 3—20 m angewandt werden sollten.

Schliephake konnte feststellen, daß die biologische Wirkung bei den einzelnen Indikationen der Anwendung wellenlängenabhängig ist. *Schliephake* konnte auch zeigen, daß die Hyperämie nach Kurzwellenanwendung nicht durch Adrenalin rückgängig gemacht werden kann. Es müssen also neben der lokalen Erwärmung noch andere Faktoren im Spiele sein, die den therapeutischen Effekt der Kurzwellenanwendung bewirken. Wahrscheinlich sind es Ferment- oder Enzymwirkungen, die günstig auf die lokale Abwehrreaktion und die Erweichung von Narben und Schwarten wirken.

Es gibt drei technische Möglichkeiten der Kurzwellenanwendung:

1. Das magnetische Spulenfeld.

Der Strom fließt durch eine Drahtleitung in Form einer Ein- bis Zweiwindungspule und erzeugt ein magnetisches Kraftfeld mit sehr starker Tiefenwirkung. Dieses Kraftfeld zeigt aber eine relativ geringe Richtbarkeit. Dieses Verfahren ist daher nur wenig für gynäkologische Zwecke geeignet.

2. Das elektrische Spulenfeld.

Es besteht aus einer Spule von 7—10 Windungen. Die Wärme entsteht in den Gewebszellen selbst. Die Methode ist auch wenig für gynäkologische Zwecke geeignet.

3. Die Kondensatorfeldmethode.

Schliephake hat Metallelektroden mit einer Glashülle angegeben, die Ströme durch den Körper hindurchstrahlen. Diese Methode ist sehr gut für gynäkologische Zwecke geeignet. Sie wird angewandt:

3a) Im abdomino-dorsalen Strahlendurchgang, wobei die hintere Elektrode mit dem unteren Rand der Steißbeinspitze abschneiden soll.

3b) Als symphysär-glutäale Elektrodenstrahlung: Eignet sich besonders für die Behandlung parametraner Prozesse.

3c) Die dorso-glutäale Elektrodenstellung (besonders für tief gelegene parametrane oder parakolpische Anwendung geeignet).

3d) Vaginale Elektroden müssen abgelehnt werden *(Schliephake, Raab, Möbius).*

Um Wirbelströme oder Stromspitzen zu vermeiden, muß die Patientin auf einem Holztisch, der auch mit Holznägeln gebaut sein muß, liegen.

Welche Wirkung haben wir von der Kurzwellendurchflutung zu erwarten?

a) Es kommt zu einer Erweiterung erst der Kapillaren, dann der Arteriolen und schließlich auch der Arterien.

b) Es entsteht eine Wärmewirkung in den kleinsten Teilen (Zellen, Moleküle).

c) Die biologische Wirkung ist wellenlängenabhängig. Es besteht eine spezifisch-biologische Wirkung der einzelnen Wellenbereiche, die aber noch nicht restlos erforscht ist.

d) Die Kolloidstruktur der Gewebe wird beeinflußt (Osmose, Katalyse, Permeabilität, Ionenverteilung).

e) Es ist bei Anwendung der Kurzwellentherapie die Möglichkeit einer gezielten Beeinflussung und damit die spezifische Wirkung auf bestimmte Organe gegeben.

f) Bei Entzündungen werden die Keime durch Anwendung der Kurzwellenbestrahlung in ihrer Virulenz abgeschwächt, besonders die Gonokokken.

g) Es wird eine lokale und allgemeine Leukozytose beobachtet.

h) Es kommt zu einer Steigerung der Abwehr und gleichzeitig zu einer Schmerzstillung.

i) Die Wirkung ist wahrscheinlich auch über die *Head*schen Zonen möglich.

Aus diesem Wirkungsmechanismus ergibt sich das Indikationsgebiet, welches vor allem Entzündungen verschiedener Ätiologie und Lokalisation umfaßt. Dabei gilt der Satz, daß die Dosis um so kleiner gewählt werden muß, je akuter der Prozeß ist. Die Anwendung der KW und UKW kann auch, wenn auch in kleinen Dosen, bei akuten Prozessen durchgeführt werden, während das bei der Diathermie nicht möglich ist.

Wird bei Entzündungen des Genitale der Frau die Kurzwellenapplikation durchgeführt, so muß trotzdem stets die Blutbildkontrolle, die Blutsenkung und Verlaufskontrolle durchgeführt werden. Nimmt die Leukozytenzahl um mehr als 20% zu, dann ist vorsichtiger zu dosieren. Die Zunahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit spielt dagegen nicht diese ausschlaggebende Rolle. Zu bemerken ist noch, daß auch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zunimmt.

Die Blutbildkontrolle reguliert daher die Dosis, die Dauer und den Wiederholungsrhythmus der Kurzwellenanwendung. Blutbildkontrollen sollen daher stets bei akuten, subakuten Prozessen und bei fraglichen Verträglichkeiten durchgeführt werden.

Die Indikation der Kurzwellenbehandlung im einzelnen:

I. Endometritis und Myometritis.

Die Anwendung der KW- und UKW-Therapie erfolgt in Serien von 10 Sitzungen, beginnend mit 7 Min., steigend bis 20 Min. Dauer; Sitzung jeden 2. Tag, nach Beendigung der 1. Serie 2 Wochen Pause, dann evtl. erneute Serie. Die Lage der Elektroden ist entweder abdomino-dorsal oder lateral-lateral. Es kann zweckmäßig sein, gleichzeitig eine antibiotische Behandlung durchzuführen.

II. Entzündliche Adnexprozesse, Perimetritis.

Es handelt sich um Folgen einer aufsteigenden Infektion mit akuten Entzündungen des Uterus, der Tube und Übergang auf das Peritoneum. Das Peritonealepithel ist sehr wenig widerstandsfähig, es kann, wo es zugrunde gegangen ist, sich nicht wieder regenerieren. An Stelle des Epitheldefektes setzt sich zartes Bindegewebe. Dadurch entstehen Adhäsionen, die sog. „Verwachsungen" der Laien. Peritonealnarben und Schwarten nach peritonealer Entzündung im Bereich des Uterus werden als Perimetritis zusammengefaßt.

Die Therapie besteht im akuten Zustand der Entzündung in Verabfolgung von Eisblase, von *Prießnitz*wickeln und Lichtbügel.

Nach Entfieberung und nach Normalisierung des Blutbildes und der Blutkörperchensenkung Anwendung der KW oder UKW, jeden 2. Tag, insges. 10 Sitzungen. Beginn 8 Min., steigend bis 20 Min. Nach der 1. Serie 3 Wochen Pause, dann erst frühestens neue KW-Serie oder Übergang zur Moorbehandlung.

Die Ergebnisse der KW- oder UKW-Anwendung sind besser als die der Diathermie. Auch nach der Moorbehandlung ist die KW- oder UKW-Therapie zur Nachbehandlung gut geeignet.

III. Erkrankungen des Beckenbindegewebes = Parametritis.

Es handelt sich bei diesen Erkrankungen um Ausbreitungen der Entzündung in den dem Genitale benachbarten Bindegewebsräumen.

Eintrittsformen der Wundinfektion sind:
Die menstruelle Wundfläche.
Das Cavum uteri post abortum oder post partum.
Traumen (z. B. Kohabitationsverletzungen).
Pessardruckstellen.
Abrasionen oder intrauterine Eingriffe.
Tumoren (Polypen, Myome, Karzinome).
Narbige Stenosen (Pyometra).
Hämatogene Metastasen.
Fortgeleitete Wundinfekte aus Umgebung.

Die transuterine Ausbreitung der Entzündung auf dem Lymphweg gleicht der Ausbreitung der Wundinfektion im übrigen Körper.

An Bindegewebsräumen unterscheiden wir:

a) den parazystischen Raum,

b) den parakolpischen Raum,

c) den parametranen Raum, der vom parakolpischen Raum bis in die Gegend des Ovars und vom Uterus bis an die Beckenwand und an das Nierenlager reicht,

d) den paraproktalen Raum.

In allen diesen Bindegewebsräumen können Infektionsausbreitungen sitzen:

1. Das parametrane Infiltrat.
Es reicht vom Uterus bis an die Beckenwand, bis oberhalb des *Poupart*schen Bandes. Nach hinten ist die Ausbreitung bis an die Darmbeinkämme und das Nierenlager möglich.

Der Durchbruch des parametranen Infiltrates erfolgt durch die vordere Bauchwand, oberhalb des Darmbeinkammes, in das Scheidengewölbe, die Blase oder den Mastdarm. Schließlich kann sich intraperitoneal ein *Douglas*-Abszeß ausbilden.

2. Das parakolpische Infiltrat.
Es hat seine Ursachen in Verletzungen, Pessardruckstellen. Die Phlegmone ist meist nicht allzu groß. Der Durchbruch erfolgt in die Scheide oder durch den Darm.

3. Das paravesikale Infiltrat
Es liegt seitlich neben der Blase oder reicht über das Cavum Retzii bis zur Nabelgegend.

4. Das pararektale Infiltrat.
Es entwickelt sich oft als „abgesacktes" parametranes Infiltrat. Es reicht nach hinten bis ans Kreuzbein. Es kann nach intraperitonealem Durchbruch als *Douglas*-Abszeß einschmelzen oder aber auch durch das Foramen ischiadicum majus oder die Fossa ischiorectalis oder durch die Dammgegend nach außen durchbrechen.

5. Das hochsitzende Exsudat der Plica lata stellt eine besondere Form des nach oben in die Plica lata aufgestiegenen parametranen Infiltrates dar. Das klinische Bild entspricht dem Befund eines entzündlichen Adnextumors. Dieses hochsitzende Exsudat der Plica lata nimmt seinen Ausgangspunkt meist von entzündlichen Prozessen im Corpus uteri.

Nach Einschmelzung erfolgt der Durchbruch in die freie Bauchhöhle, oder aber der Abszeß wird vom Netz abgekapselt. Hier ist besondere Vorsicht bei der Anwendung der KW oder UKW geboten.

70% dieser Bindegewebsinfiltrate in der Umgegend des Genitale der Frau sind puerperal bedingt (post abortum und post partum), 30% sind nicht puerperal.

Die Anwendung der KW oder UKW erfolgt einmal bei langdauernden Infiltraten zur Resorption oder zur Einschmelzungsbeschleunigung. Bestrahlung mit KW oder UKW jeden Tag, Beginn 3 Min., steigend bis 8 Min.; Anwendung 8—10—15 Sitzungen. Gleichzeitig möglichst Gaben antibiotischer Mittel oder von Sulfonamiden.

Zum anderen wird die KW oder UKW angewandt nach Einschmelzung, Inzision und Entleerung des Eiters im Stadium der Vernarbung. Dabei kommt es darauf an, das Aufsaugen der Restschwarten im Bereich des Narbengebietes zu unterstützen Die KW- oder UKW-Bestrahlung erfolgt jeden 2. Tag., Beginn mit 10 Min., steigend bis 30 Min. Die Behandlungsserie soll 10—15 Sitzungen umfassen, nach 2—3 Wochen Pause kann dann eine erneute Serie durchgeführt oder zur Moorbehandlung bzw. Hydrotherapie übergegangen werden.

6. Parametritis posterior.
Die Ursache der Parametritis posterior ist in einer infizierten Erosion der Portio zu suchen. An der Oberfläche der wunden Portio kommt es zu einer Keimbesiedelung und von dort ausgehend zu einer Lymphangitis der Ligg. sacrouterina. Das hintere Parametrium ist druckschmerzhaft. Die Portio zeigt eine Zugempfindlichkeit nach vorn und nach der Seite. Behandlung: Sanieren der Portio, antibiotische Therapie, dazu KW und UKW in Serien wie oben.

7. Postoperative Exsudate.
Die Behandlung erfolgt ähnlich wie bei der Peri- und Parametritis.

8. Parametritis atrophicans.
Dieses Krankheitsbild ist selten. Man findet eine starke Neigung der Parametrien zur Sklerosierung. Das Auftreten dieser Veränderung wird gelegentlich bei vegetativer Ovarialinsuffizienz oder auch konstitutionell beobachtet. Der Verlauf ist fieberfrei. Es muß vor der Anwendung der KW oder UKW gewarnt werden. Hier wirkt besser die Hydrotherapie und die Mooranwendung.

IV. Mastitis puerperalis.

Die Anwendung der KW oder UKW erfolgt einmal bei frischen Prozessen zur Resorption des Frühinfiltrates, zum anderen bei chronischen, schlecht einschmelzenden Infiltraten. Die Einstellung muß so erfolgen, daß die relativ groß gewählte aktive Elektrode parallel zur Oberfläche der Brust eingestellt ist, da sonst ein Verziehen der Kraftfeldlinien eintritt. Bei täglicher Anwendung werden 6—8—10 Sitzungen von 10—25 Min. Dauer verabfolgt.

V. Vaginitis.

Eine Behandlung mit KW oder UKW ist kaum nötig, die Therapie erfolgt besser mit anderen Mitteln.

VI. Ovarialinsuffizienz mit sekundärer Amenorrhoe.

Eine Lokalbehandlung des Uterus und der Ovarien zeigt wenig Erfolg. Besser wirken Hypophysenbestrahlungen. 10 Sitzungen je 5—20 Min. Dauer, Elektroden 15 cm seitlich der Schläfengegend. Die KW-Wirkung läßt sich durch gleichzeitige hohe Gaben von Vitamin E verstärken.

Auch die gleichzeitige Bestrahlung der Thyreoidea kommt in Frage. *Wintz* konnte nach Schilddrüsenbestrahlung mit KW eine Stoffwechselerhöhung feststellen.

VII. Dystrophia adiposo-genitalis

Es werden Bestrahlungen der Hypophyse und der Thyreoidea täglich abwechselnd empfohlen.

VIII. Juvenile Blutungen.

Juvenile Blutungen sind meist durch rezidivierende Follikelpersistenzen bedingt. *Raab* empfiehlt Hypophysenbestrahlungen, kombiniert mit Bestrahlungen der Ovarien. Wir möchten vor diesen Ovarbestrahlungen warnen und dafür Schwangerenbluttransfusionen empfehlen.

IX. Keimschäden durch KW oder UKW.

v. *Oettingen* sah Schäden des Hodens der Maus nach KW- und UKW-Bestrahlungen. An den Kernen wurden Verklumpungen und auch Nekrosen beobachtet. Diese Veränderungen wurden aber mit unphysiologisch hohen Dosen erzielt.

Trotzdem muß vor der Anwendung der KW und UKW bei Jugendlichen in der Ovarnähe gewarnt werden. Das gleiche gilt für die Anwendung bei gleichzeitig bestehender Schwangerschaft *(Tata)*.

X. Während der Regel soll keine Bestrahlung im Bereich des kleinen Beckens durchgeführt werden, weil dadurch pathologische Blutungen provoziert werden können. Allerdings ist während der menstruellen Hyperämie die antiphlogistische Heilwirkung besonders günstig *(G. Döderlein)*. Die relative Tiefenwirkung der KW und UKW ist abhängig vom Sexualzyklus *(Beuthe)*. Die Wirkung ist besonders in der prä- und in der postovulatorischen Phase intensiv.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung der KW und UKW im Bereich des Kopfes geboten (Bestrahlung z. B. der Nasennebenhöhlen), weil dadurch über die Hypophyse Regelstörungen eintreten können.

XI. Anwendung während der Karzinom-Therapie.

Eine Anwendung der KW oder UKW zur Sensibilisierung des Karzinoms vor der Intensiv-Therapie ist abzulehnen *(Schliephake, Korb)*.

Lediglich bei strahlenrefraktären Rezidiven soll die gleichzeitige Anwendung der Röntgen-Intensiv-Bestrahlung und der KW oder UKW günstig wirken. Bei schweren Narbenzuständen nach erfolgreicher Karzinom-Therapie kann evtl. auch der Versuch mit KW oder UKW gemacht werden.

XII. Hypogalaktie.

Eine lange Behandlungsdauer mit kleinen Einzeldosen soll günstig wirken. Wir haben diese Angaben nicht bestätigen können.

Eine besonders große Rolle spielen die **Kontraindikationen der KW- und UKW-Anwendung.**

1. Genitaltuberkulose.

Eine primäre Genital-Tbc ist bisher mit Sicherheit nicht beobachtet worden. Der deszendierende Weg der Tbc-Ausbreitung vom Bauchfell über die Tuben und den Uterus ist anatomisch auszuschließen. Der lymphogene Ausbreitungsweg ist selten. Die häufigste Art der Entstehung ist der hämatogene Weg wie bei den übrigen Organtuberkulosen.

Wo sich Tbc-Bazillen nach hämatogener Ausbreitung ansiedeln, entsteht der Tuberkel, bestehend aus Epitheloidzellen, Riesenzellen und darum herum der Lymphozytenwall.

Der Tuberkel führt keine Gefäße, auch keine Kapillaren. Daraus resultiert die Neigung zur Koagulationsnekrose. Sie führt zur Verkäsung und Abkapselung des Herdes. Erfolgt jetzt eine Hyperämie, dann kann es zu einer Ausbreitung der im Tuberkel eingeschlossenen Bazillen kommen.

Die KW und UKW wirken demnach der Selbstheilung entgegen. Vor Behandlung eines chronisch-entzündlichen Adnexprozesses mit KW oder UKW sollte also möglichst eine tuberkulöse Ätiologie ausgeschlossen sein:

a) durch die Anamnese (Adnexprozeß post partum, post abortum, post menstruationem, nach Gonorrhoe),

b) durch Untersuchung des Menstrualblutes oder des Zervixsekretes auf Tuberkelbazillen, evtl. nach Anreicherung oder im Tierversuch,

c) Punktion des Adnexprozesses und Untersuchung des Punktates (nur in der Klinik!).

2. Endometriose.

Wir unterscheiden die im Uterus gelegene Endometriosis interna und die außerhalb des Uterus gelegene Endometriosis externa. Die KW und UKW bewirken an beiden eine Hyperämie und eine Verstärkung der Blutungsneigung.

Damit wird der Befund verschlechtert. Die KW und UKW sind also bei Endometriose kontraindiziert. Das gilt auch für Schokoladenzysten der Ovarien und für Hämatosalpingen.

3. Pyosalpinx, Pyovar.

Wegen der Gefahr, daß der Eiterherd platzt, ist die KW oder UKW kontraindiziert. Nach einer Hyperämie kann es aber auch zu einer Durchwanderung der Wandmembran und ebenfalls zu einer Peritonitis kommen.

4. Das Tubenkarzinom.

Unter einem „Adnextumor" kann sich ein Tubenkarzinom verbergen. Obwohl das Tubenkarzinom selten ist, gilt der Leitsatz, daß bei jedem Adnexprozeß, der sich nach 4—6wöchiger Therapie einschließlich KW oder UKW nicht zurückbildet, eine Laparotomie und keine weitere Bestrahlung durchgeführt wird. Das gilt besonders für Patientinnen, die 35 Jahre und älter sind.

Aus der Literatur sind mehrere Fälle bekannt, wo Pat. mit Ovarial- oder Tubenkarzinom in der Annahme, es handle sich um einen entzündlichen Prozeß, 1/4 bis 1/2 Jahr, in einem Fall sogar 8 1/2 Monate mit KW oder UKW behandelt wurden und dann bei der Klinikaufnahme inoperable Tumoren aufwiesen.

Wenn wir die **Aussichten und Erfolge** elektro-therapeutischer Maßnahmen, besonders der KW und UKW, beurteilen, so können wir zusammenfassend sagen, daß bei 55% aller behandelten Patientinnen ein voller primärer Erfolg eintritt. 25% der Pat. sind durch Wiederholung der Behandlungsserien zu heilen oder zu bessern, während die übrigen 20% der behandelten Frauen entweder durch Kombination von KW oder UKW mit anderen Maßnahmen oder nur durch andere Maßnahmen, wie Hydrotherapie, Moorapplikationen oder auch durch operative Eingriffe, Besserung oder Heilung ihrer Krankheit erreichen können.

Damit ist bewiesen, daß die Anwendung elektro-therapeutischer Verfahren, besonders der KW und UKW, eine sehr bewährte Methode darstellt, um in Prophylaxe, Therapie und Rehabilitation gynäkologischer Krankheiten Besserung oder Heilung zu erzielen.

Es muß aber gleichzeitig davor gewarnt werden, die KW oder UKW als „Verlegenheitstherapie" ohne vorherige genaue Diagnose unter dem Motto „Die KW oder UKW kann ja nicht schaden" anzuwenden.

Damit ist der Patientin nicht geholfen, es kann sogar Schaden gestiftet werden, und die bewährte Methode gerät damit in Mißkredit.

Schrifttum: Guthmann, H.: Physikalische Heilmethoden in Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. III, 2. Aufl. (1955). — Weitere Literaturhinweise beim Verfasser.

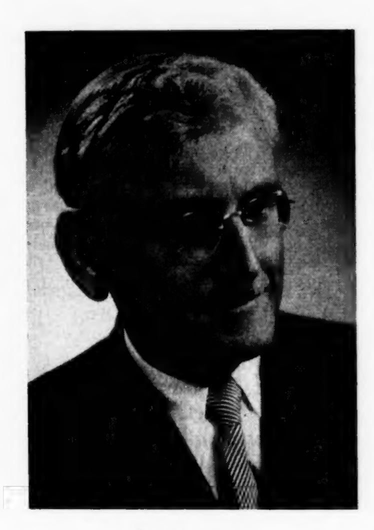
Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. W. Möbius, Direktor der Universitäts-Frauenklinik, Jena, Bachstraße 18.

DK 618.1 - 085.84

Alfred Brunner zum 70. Geburtstag

von A. M. FEHR

Lieber Alfred Brunner, am 30. August 1960 feierst Du im Kreise Deiner Familie und Deiner Schüler den 70. Geburtstag. Zu diesem Feste möchten wir Dir alle unsere herzlichen Glückwünsche entgegenbringen. Dies soll zugleich der Anlaß



sein, um Dir zu danken für alles, was wir von Dir lernen durften.

Du hast unter Deinem Lehrer *Sauerbruch* die heroische Pionierzeit der Thoraxchirurgie miterlebt. Sie gab Dir den Grundstock für Deine Vorliebe für dieses Gebiet, das Du ständig weiterentwickelt hast, oft nicht ganz ohne Widerspruch Deines Lehrers. Mit Deiner strengen Indikationsstellung, Deiner sorgfältigen, gewebsschonenden Operationstechnik hast Du wesentlich an der Vervollkommnung der operativen Behandlung der Lungentuberkulose mitgewirkt. Schon als Chefarzt am Kantonsspital St. Gallen warst Du der gesuchteste Schweizer Chirurg in den Lungensanatorien. Später, als Ordinarius in Zürich, hast Du früh erkannt, welche Entwicklungsmöglichkeiten sich durch das moderne Anästhesieverfahren und die Antibiotika für die Lungenresektion eröffnen.

Seit 1946 hast Du, bahnbrechend auf dem Kontinent, die große Thorax- und Abdominalchirurgie gefördert. Deine zahllosen wissenschaftlichen Publikationen haben überall, besonders aber im deutschsprachigen Gebiet, größtes Interesse gefunden. Daneben hattest Du noch Zeit, Dich der Schweizer — und später auch der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie als Präsident zur Verfügung zu stellen.

Trotz allen Erfolgen bist Du, Deinem echt schweizerischen Wesen entsprechend, bescheiden geblieben, jedem äußeren Pomp abhold.

Mit Deiner unermüdlichen Einsatzbereitschaft, Deinem mitfühlenden Herz für die Kranken warst Du stets Deinen Schülern ein Vorbild, dem nachzueifern unsere vornehmste Aufgabe sein wird. Auch wenn Du jetzt, mit Erreichung der Altersgrenze, ins zweite Glied zurücktrittst, wird Dein Werk weiterbestehen in den Händen Deiner zahlreichen Schüler. Mögest Du noch lange aktiv im Kreise Deiner Freunde am Leben der Chirurgie teilnehmen.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. A. M. Fehr, Kantonspital, Chirurg. Klinik, Winterthur/Schweiz.

DK 92 Brunner, Alfred

FRAGEKASTEN

Frage 82: Ist es trotz der seltenen Superinfektion von Poliomyelitisrekonvaleszenten durch einen vom eigenen abweichenden Poliovirustyp (vgl. Münch. med. Wschr. [1958], 45, S. 1746) grundsätzlich erlaubt, Poliomyelitiskranke verschiedener Typen ins gleiche Krankenzimmer zusammen zu legen?

Antwort: Die **Poliovirusinfektion** mit Typ I ist die weitaus häufigste (in ca. 80%). Epidemien in Europa sind meist durch den Typ I bedingt. Infektionen mit Typ II sind verhältnismäßig selten. Sollte einmal ein Krankenhaus zwei Poliokranke im akuten Stadium aufnehmen müssen, so ist die Wahrscheinlichkeit groß, daß es sich um virustypgleiche Infektionen handelt. Da Superinfektionen im akuten Stadium m. W. bisher nicht bekanntgeworden sind, würde ich keine Bedenken tragen, Poliokranke verschiedener Virustypen im akuten Stadium in das gleiche Krankenzimmer zu legen. Bei **Zweitinfektionen** hat es sich stets um Patienten gehandelt, bei denen ein zeitlich erhebliches Intervall zwischen den Erkrankungen gelegen hatte.

Hinzugefügt sei, daß nach *Salk* die Poliovirustypen I und II einerseits und II und III andererseits über gemeinsame Antigenkomponenten verfügen. Auf Grund dieser Antigenverwandtschaften ist eine partielle Kreuzimmunität denkbar, wodurch die Wahrscheinlichkeit wechselseitiger Superinfektionen mit Virus der Typen I und II bzw. solcher mit Virus der Typen II und III weiterhin herabgesetzt wird.

Prof. Dr. med. *H. Pette*, Hamburg 13,
Rothenbaumchausse 136

Frage 83: Seit längerer Zeit habe ich einen 24 Jahre alten Patienten in Behandlung, der mich wegen einer als Gingivitis suppurativa anzusprechenden Zahnfleischentzündung aufsuchte. Nach gründlicher Zahnsteinentfernung, Zahnreinigung mit de Treys Zahnreinigungstabletten und Behandlung mit Jodoformglycerinbrei klangen die akut entzündlichen Erscheinungen ab und die Erkrankung ging in ein mehr chronisches Stadium über, das sich als weitgehend therapieresistent erwies. Bei dem Pat. besteht Neutralbiß mit geringfügigen Stellungsanomalien der Zähne. Beide Kiefer sind vollbezahnt. Anamnestisch liegt seit früher Kindheit ein Asthma bronchiale vor, außerdem soll früher eine Anämie bestanden haben. Das Blutbild zeigt jetzt außer einer Eosinophilie von 4% keine Besonderheiten. In dem nach Gram gefärbten Ausstrichpräparat von Belägen über gingivitisch verändertem Zahnfleisch waren nur zur normalen Mundflora gehörige Bakterien und keine Keime der fuso-spirillären Symbiose nachweisbar. Daneben fielen allerdings Elemente auf, die unter die Sproßpilze (Soor) einzureihen sein dürften. Klinisch ist das Krankheitsbild für Soor durchaus nicht typisch. Sind Fälle allergischer Gingivitis bei Asthma bronchiale in der Literatur beschrieben worden und von welchen Autoren? Welche Therapie würden Sie vorschlagen? Welche Ausschlußuntersuchungen sollten weiter durchgeführt werden?

Antwort: Da in der Anfrage ausdrücklich nach der Möglichkeit **allergischer Gingivitiden** gefragt wird, so darf vorausgesetzt werden, daß a l l g e m e i n e Ursachen (1, 2), wie beispielsweise Avitaminosen, Leukämien, Intoxikationen etc., oder auch ö r t l i c h e Bedingtheit der Gingivitiden, wie mechanisch-traumatische bzw. bakterielle Faktoren (1, 2), im vorliegenden Fall auszuschließen sind. — Es liegen im Schrifttum zahlreiche Mitteilungen über allergisch bedingte Schleimhautveränderungen im Bereich des Mundes vor. Wie *Spreng* in seiner Monographie (3) ausführt, können die Einzelsymptome, wie entzündliche Rötungen der Schleimhaut, Hämorrhagien, Knötchen und Bläschenbildung, Herpes und auch Ekzem in der Mundregion, sich zu einer ausgedehnteren Gingivitis, Stomatitis, Glossitis entwickeln. Als Hauptursachen kommen in Frage: nutritive Antigene (Nahrungsmittel einschl. Genußmittel), Zahnreinigungsmittel, Prothesenreinigungsmittel (im vorliegende Fall sicherlich nicht), Mundwässer, Kosmetika, Medikamente (Chinin, paraständige NH_2-Gruppe, Jod [4]) und zahnärztliche Materialien — eine Fülle von Substanzen! — Auch die Möglichkeit eines gemeinsamen Antigens für die Gingivitis und das Asthma bietet sich an (Salizyl?). Gründliche Erhebung der allergischen Anamnese, intrakutane, epikutane wie epimuköse Antigenanalysen sowie gegebenenfalls Expositions- und Karenzproben müßten klären, ob wirklich eine allergische Pathogenese hier anzunehmen ist. Einzelheiten siehe in der angeführten Literatur.

S c h r i f t t u m : 1. Greither, A.: Dermatologie der Mundhöhle und der Mundumgebung. S. 31, G. Thieme, Stuttgart (1955); siehe auch in Dermatologie u. Venerologie, Bd. IV, herausg. v. H. A. Gottron u. W. Schönfeld, S. 651, Thieme, Stuttgart (1960). — 2. Schuermann, H.: Krankheiten der Mundschleimhaut u. d. Lippen. Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin (1955). — 3. Spreng, H.: Allergie u. Zahnmedizin. Ambrosius Barth, Leipzig (1959). — 4. Gronemeyer, W.: Arzneimittelallergie i. Allergie, 3. Aufl., herausg. v. K. Hansen, S. 374. G. Thieme, Stuttgart (1957).

Dr. med. *E. Fuchs*, Bad Lippspringe (Westf.),
Asthma- und Allergie-Forschungsinstitut

Frage 84: Ist es nach dem heutigen Stand der medizinischen Wissenschaft gerechtfertigt, bei plötzlichem Herzstillstand innerhalb der 3-Minutengrenze eine intrakardiale Adrenalin- oder Noradrenalin-Injektion zu geben?

Antwort: 1. Ja. 2. Es fragt sich aber, bei w e l c h e m **plötzlichen Herzstillstand.**

Ohne die Indikation erschöpfend in wenigen Zeilen abhandeln zu können, möchte ich nach Kenntnis der einschlägigen Literatur und auf Grund eigener Erfahrungen sagen: Man wird die Indikation n i c h t stellen z. B. bei älteren Menschen mit plötzlichem Herzstillstand auf Grund einer fortgeschrittenen und behandelten Koronarsklerose; man wird sie fast immer stellen, wenn der Herztod bei jüngeren Menschen zufolge eines Leidens oder einer Krankheit auftritt, die so blitzartig verlief oder so spät erkannt worden ist, daß eine erfolgversprechende Behandlung noch gar nicht zum Zuge kommen k o n n t e. Beispiele: Toxische Diphtherie (Serum erst vor wenigen Stunden verabreicht), toxischer Scharlach, zu spät erkanntes Coma diabeticum, Coma uraemicum usw. Hier darf man hoffen, bei Erfolg der intrakardialen Injektion jenen Zeitraum zu überbrücken, der nötig ist, um die Grundkrankheit entscheidend mit den neuen und sehr wirksamen einschlägigen Mitteln zu bessern.

Über diese Beispiele hinaus haben wir im letzten Jahre auch bei einem 27j. gesunden Mann, der beim Schwimmen ertrank und etwa 30 Sekunden später geborgen werden konnte, außer künstlicher Beatmung und Sauerstoffzufuhr die intrakardiale Injektion von Noradrenalin angewandt, leider ohne Erfolg; trotzdem würden wir in ähnlichen Fällen den Versuch für indiziert halten.

Dr. med. *Klaus Heynemann*, Konitzkystift, Bad Nauheim

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Erfurt (Direktor: Prof. Dr. med. habil. *A. Sundermann*)

Erkrankungen der Atmungsorgane

Bronchialkarzinom

von A. SUNDERMANN und G. PANZRAM

Die besorgniserregende Zunahme pulmonaler Neoplasmen hat das Bronchialkarzinom (B.) in den Vordergrund der onkologischen Forschung gestellt. Die Literatur über die klinischen und experimentellen Untersuchungen zu Problemen des B. ist lawinenartig angewachsen und heute kaum mehr zu übersehen. Als Auswahl aus dem sehr umfangreichen Schrifttum werden in diesem Sammelreferat Publikationen berücksichtigt, die in den letzten Jahren erschienen sind und vorwiegend zu den akutesten Problemen dieses neoplastischen Leidens, der Ätiologie und Frühdiagnose, Stellung nehmen.

Die **Zahl der Bronchialkarzinom-Patienten** hat sich seit 1900 vervierzigfacht (K. H. Bauer). Während 1920 in Amerika nur 1,1% aller Karzinome im Bronchialbaum lokalisert waren, ist dieser Prozentsatz heute bei Männern auf 10% angestiegen (Ochsner). Die nachgewiesene Tendenz berechtigt zu der Vorhersage, daß in weiteren 20 Jahren 30% aller Neoplasmen bei Männern Lungenkarzinome sein werden. Doll stellte in England von 1920 bis 1954 eine 38fache Zunahme fest; bei allen Männern, die zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr starben, war in 10% ein B. die Todesursache. Im Holland starben 1951 24mal mehr Männer an B. als 1924 (Korteweg).

Ätiologie

Neben der erwiesenen Zunahme unterliegt es ebenfalls keinem Zweifel, daß diese beängstigende Entwicklung auf die Inhalation karzinogener Noxen zurückzuführen ist. Trotz zahlreicher, im großen Stil durchgeführter retrospektiver und prospektiver Untersuchungen an B-Trägern, bzw. Rauchern und Nichtrauchern, trotz einer intensiven experimentellen Forschung besteht auch heute bei berufenen Sachkennern der Materie keine Einigkeit darüber, ob es sich hier allein um die Auswirkung des erheblich angestiegenen Tabakkonsums oder um eine vielschichtige Ätiologie mit einem Überwiegen des sog. Urban-Effektes handelt. Unter diesem Begriff werden die Verunreinigungen der Atmosphäre durch die Industrialisierung und Motorisierung subsummiert.

Die beweiskräftigsten Argumente für die ätiologische **Bedeutung des Rauchens,** speziell des Zigarettenrauchens, erbrachten die von Hammond u. Horn an rund 188 000 weißen Amerikanern (50. bis 70. Lebensjahr) und von Doll u. Hill an 40 000 britischen Ärzten durchgeführten Untersuchungen über Rauchgewohnheiten und Mortalitätsrate, einschließlich der Todesursachen. Die bekannten Ergebnisse dieser beiden prospektiven Studien stimmen im wesentlichen überein und sind von grundsätzlicher Bedeutung. Sie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Die Gesamttodesrate steigt mit der Höhe der täglich gerauchten Tabakmenge; sie ist bei Nichtrauchern am geringsten und bei schweren Rauchern am höchsten. Die Todesrate bei Zigarettenrauchern ist beträchtlich höher als bei Pfeifen- und Zigarrenrauchern. Die Analyse der Todesursachen bei Zigarettenrauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ergab eine statistisch nicht zu bezweifelnde Häufung von Lungenkarzinomen, ferner von Neoplasmen der Lippe, Zunge, des Larynx, Pharynx und Ösophagus sowie von peptischen Ulzera. Einzelheiten des umfangreichen Zahlenmaterials dieser beiden Arbeiten müssen im Original eingesehen werden. Angeführt sei hier nur die eindeutige Abhängigkeit der altersstandardisierten Todesrate an B. in Amerika in Beziehung zu den Rauchgewohnheiten: Nichtraucher 3,4/100 000; bis 10 Zigaretten 51,4; 10 bis 20 Zigaretten 59,3; 20 bis 40 Zigaretten 143,9; mehr als 40 Zigaretten 217,3. Demnach haben schwerste Raucher gegenüber Nichtrauchern eine 70fach höhere Wahrscheinlichkeit, an B. zu sterben.

Die Tatsache, daß gleichzeitig unter Rauchern die Mortalitätsrate für verschiedenste andere Krankheiten (Koronarerkrankungen, Pneumonie, Grippe, Leberzirrhose, Blasenkarzinom, Aortenaneurysma u. a.) wesentlich höher lag als bei Nichtrauchern, gab Anlaß zur **Kritik.** Berkson bezweifelt die Beweiskraft der statistischen Auswertung für die Ätiologie des B., da es unglaubwürdig sei, „that smoking should cause all these diseases". Hammond hat sich mit dieser Kritik ausführlich auseinandergesetzt und an Hand der Auswirkungen des Londoner Nebels 1952 und der Grippewelle in Amerika darauf verwiesen, daß ein Faktor sehr wohl die Todesrate von sehr verschiedenen Krankheiten steigern kann, ohne selbst in einer direkten kausalen Beziehung zu der initialen Entwicklung dieser Krankheiten zu stehen. Ein Widerspruch zu den Grundregeln wissenschaftlicher Erkenntnisse in Biologie und Medizin besteht daher nicht. Hammond bezweifelt ebenfalls, daß das Rauchen alle die Krankheiten verursacht, für die eine höhere Mortalitätsrate nachgewiesen wurde. Der Nikotingenuß wird auch nicht als einziger Grund für die Zunahme des B. angesehen. Die an einem repräsentativen Zahlenmaterial bei zwei prospektiven Untersuchungen nachgewiesene Häufung von B. unter schweren Rauchern läßt aber kaum einen Zweifel über die Bedeutung des Rauchens als einen der weseentlichsten ätiologischen Faktoren zu.

Unterstützt wird diese Auffassung durch den Bericht von Dorn auf dem VII. Internationalen Krebskongreß in London über die **Auswertung der Todesursachenstatistik** von 290 000 Männern einer amerikanischen Lebensversicherung. Raucher hatten eine um 58% höhere Gesamtmortalität als Nichtraucher gleichen Alters. Die Häufigkeit des B. war bei regelmäßigem Nikotingenuß fast 10mal größer als bei Nichtrauchern.

Neben diesen statistischen Ermittlungen ist bekanntlich ein weiteres gewichtiges Argument für die Tabakrauch-Ätiologie des B. darin zu ersehen, daß von vielen Untersuchern **im Tabakrauch karzinogene höhere aromatische Kohlenwasserstoffe** nachgewiesen wurden. Zusammenstellungen der in dieser Hinsicht vorliegenden Literatur finden sich bei Wynder sowie Kennaway u. Lindsey (s. d.). Besonders intensiv hat sich ein Mitarbeiterkreis um Wynder mit diesem Problem beschäftigt. Die chemischen Analysen des Tabakrauches haben ergeben, daß es sich hier um ein hochkomplexes Gemisch von Alkaloiden, Aldehyden, Ketonen, Säuren, Alkoholen, Phenolen, Kohlenwasserstoffen und verschiedensten anderen organischen wie anorganischen Substanzen handelt. Eine von Kennaway u. Lindsay vorgenommene tabellarische Zusammenstellung der Analysenergebnisse enthält nicht weniger als 150 organische und anorganische Substanzen. Absolut gesichert ist der Gehalt des Tabakrauches an 3,4-Benzpyren; das Rauchkondensat von 100 Zigaretten enthält nach Wynder bis zu 2 μg dieser karzinogenen Noxe. Der gleiche Autor berichtete über die Kristalldarstellung von Benz(a)pyren mit definiertem Schmelzpunkt, isoliert aus 3200 Zigaretten einer populären amerikanischen Marke.

Pietzsch konnte **polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe** durch spezielle Papierchromatographie und jetzt auch durch die UV-Absorptionsspektrographie nachweisen. Ausgegangen wurde bei diesen Untersuchungen von einem neutralen Rauchkondensat maschinell gerauchter Zigaretten unter konstanter, dem normalen Rauchen entsprechender Glimmtemperatur von 720 bis 740° C. Die sog. Background-absorption konnte durch chemische Vorreinigung und wiederholte Chromatographie an aktiviertem Al_2O_3 weitgehend vermieden werden. Mengenmäßig überwog das 3,4-Benzpyren, gefolgt von Phenantren, Pyren, Chrysen, 1,2-Benzpyren, 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen, Fluoranthen, Perylen u. a.

Nach Wynder bestehen folgende **Möglichkeiten, den Gehalt des Tabaks an karzinogenen Substanzen zu verringern:** 1. Verminderung der Teerkonzentration im Rauch durch wirksame Filtrierung und entsprechende Tabakauslese; hier handelt es sich um eine Hauptaufgabe der Tabakindustrie. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß die meisten der bisher verwandten Filter eine nenenswerte Eliminierung der Teersubstanzen vermissen lassen (Lickint). 34 von 38 Filterzigarettenmarken, also 89%, erreichten nicht eine Filterwirkung über 30%; bei 20 Filterzigaretten lag dieser Wert nur zwischen 10 und 20%; abgesehen davon handelt es sich bei den zurückgehaltenen Teerstoffen nach Druckrey überwiegend um die ungefährlichen hydrophilen Fraktionen, während die karzinogenen lipophilen Fraktionen passieren. 2. Eine weitere Aufgabe der Forschung sieht Wynder in der Isolierung und Ausscheidung der sog. Prekursors, d. h. jener Substanzen, aus denen bei dem Verbrennungsprozeß höhere aromatische Kohlenwasserstoffe entstehen. Die Analysen an hexan-extrahiertem Zigarettentabak ergaben im Vergleich zu normalen Zigaretten zwar ein signifikant geringeres Kondensat und einen verminderten Nikotingehalt, aber weder der Gehalt an Benzpyren noch die tierexperimentelle Tumoraktivität ließ eine sichere Wirkung dieser Vorbehandlung erkennen. 3. Weitere in Gang befindliche Forschungen berechtigen zu der Hoffnung, daß der Gehalt des Tabakrauches an karzinogenen Stoffen durch eine Modifikation des Verbrennungsprozesses und Verminderung der Glimmtemperatur erreicht werden kann. Die Bildung höherer polyzyklischer Verbindungen ist von der Temperatur und auch von der Art des Verbrennungsvorganges abhängig. Durch geeignete Katalysatoren soll der Brennprozeß so verändert werden, daß weniger karzinogene Substanzen entstehen.

Man wird Wynder zustimmeen müssen, wenn er in dieser Hinsicht zu einer Intensivierung der Forschungsarbeit aufruft, da die Menschheit trotz aller Gefahren fortfahren wird zu rauchen. Ein Blick in die rauchgeschwängerten Pausen ärztlicher Kongresse bestätigt diese Auffassung; prophylaktische Konsequenzen werden offenbar auch von Kennern möglicher Gefahren kaum gezogen.

Mit der **Auswirkung des Rauchens auf das histologische Bild der Bronchialschleimhaut** befassen sich Arbeiten von Auerbach u. Mitarb., Chang, Hamilton u. Mitarb., Hackensellner, Sanderud u. Feofiloff. Die Untersuchungsergebnisse stimmen insofern überein, als sich bei Rauchern häufiger und im größeren Umfang Basalzellenhyperplasien, Epithelabflachungen und Plattenepithelmetaplasien fanden als bei Nichtrauchern. Die Deutung dieser Befunde ist unterschiedlich. Auf diesem Wege wird sich auch kaum eine Klärung ätiologischer Fragen erreichen lassen, da die Bronchialschleimhaut zum Reaktionsfeld aller eingeatmeten Verunreinigungen einschließlich anderweitiger karzinogener Noxen wird.

Sanderud konnte auch bei Nichtrauchern relativ häufig **Epithelveränderungen** nachweisen, besonders **bei Berufsklassen mit staubreicher Arbeitsbedingung.** Auch beschränkten sich die Metaplasien keineswegs auf die karzinomgefährdeten Altersklassen. Eine Transformation von Metaplasien in Neoplasie konnte der Verf. in Bestätigung der Befunde von Hamilton u. Mitarb. nicht feststellen. Auerbach u. Mitarb. fanden sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern das sog. Carcinoma in situ, bewerten aber das häufigere Vorkommen derartiger atypischer Zellgruppen bei Rauchern und B.-Patienten als Argument für einen kausalen Zusammenhang mit der Rauchinhalation.

Hackensellner sah Metaplasien stets kombiniert mit chronisch entzündlichen Veränderungen der Bronchialschleimhaut und betrachtet deshalb die **chronische Bronchitis** als einen wesentlichen Faktor in der Entstehung von meta- und neoplastischen Veränderungen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Feolifoff bei eingehenden histologisch-topographischen Studien an 20 wegen B. operativ entfernten Lungen. Bei 9 Kranken dieser Serie konnten vom Tumor topographisch unabhängige entzündliche Veränderungen der Bronchialschleimhaut nachgewiesen werden. Es handelte sich dabei überwiegend um chronische Bronchitiden mit z. T. reichlichen Metaplasien im mehrschichtiges Plattenepithel, die der Verf. als präkanzeröses Stadium deutet. Ein B. entstand auf dem Boden ausgedehnter Metaplasien in einem bronchiektatischen Bezirk.

Die **ätiologische Bedeutung vorbestehender Lungenleiden** hat von klinischer Seite eine unterschiedliche Beurteilung erfahren. Veranlassung zu der Diskussion dieses Problems geben die schwer abzuschätzenden Auswirkungen der beiden Grippe-Pandemien (postgrippale chronische Bronchitis, Bronchiektasen, Metaplasien), das gemeinsame Vorkommen von Tuberkulose und B. (Ragaini u. Panzetta, Costello, Meyer, Carey u. Greer, White u. Mitarb., Mobarhan, Christoforidis u. Browning u. a.) und das von einigen Autoren berichtete auffällig häufige Vorkommen von präexistenten Bronchitiden bei späteren B.-Patienten.

Gyurech-Vágó u. Scherrer stellten anamnestisch bei 126 B.-Kranken der Berner Klinik in 64% Lungenkrankheiten verschiedener Natur fest. Vorwiegend handelte es sich dabei um seit vielen Jahren bestehende chronische Bronchitiden (48 Pat. = 38%); die anderen Patienten hatten rezidivierende Pneumonien, Tuberkulosen, Pleuritiden oder Thoraxtraumen durchgemacht. Unter den chronischen Bronchitikern mit B. befanden sich 14 Asthmatiker (11%), von denen 9 entweder nie oder nur gelegentlich geraucht hatten. Die chronische, asthmatoide Bronchitis wird in Anbetracht der dauernden Gewebsdestruktion, Proliferation, Narbenbildung und Metaplasien als ein ätiologischer Teilfaktor in der Pathogenese des B. angesehen. Die aus dieser Auffassung sich ergebenden prophylaktischen und therapeutischen Konsequenzen werden erörtert.

Die Verff. befinden sich mit dieser Auffassung in Übereinstimmung mit einem früheren Bericht von Finke aus Rochester, der in 70% seiner B.-Kranken ein präexistentes Lungenleiden fand. Lickint hat zu dem Bericht von Finke kritisch Stellung genommen und erkennt chronischen Lungenaffektionen nur die Bedeutung eines gelegentlichen Synkarzinogens oder eines Lokalisationsfaktors zu. Unter 761 eigenen B.-Kranken konnte Lickint nur in 14 Fällen anamnestisch ein Asthmaleiden feststellen. Als vorausgehendes präkanzeröses Lungenleiden wird nur der Raucherhusten anerkannt.

In diesem Zusammenhang sind noch weitere **kritische Argumente gegen die alleinige Bedeutung des Tabakrauchens** zu erörtern. Sträuli weist darauf hin, daß die Beweiskraft retrospektiver Untersuchungen durch die Unzuverlässigkeit anamnestischer Angaben eingeschränkt ist; die bisher durchgeführten prospektiven Studien

erstrecken sich nur auf Männer bestimmter Altersklassen. Der Nachweis karzinogener Substanzen im Rauch kann nur als „eine Art Indizienbeweis" bewertet werden. Zur sicheren Abklärung werden prospektive Studien (Kohorten-Analysen) im großen Stil an beiden Geschlechtern aller Altersklassen mit Beginn im Schulalter gefordert. Der Konzeption einer alleinigen Bedeutung des Rauchens ist auch die Tatsache schwer einzuordnen, daß die B. bei Frauen trotz abnehmender Ungleichheit der Rauchgewohnheiten nicht wesentlich häufiger geworden sind (Büngeler). An weiteren kritischen Argumenten wurden auf dem VII. Internationalen Krebskongreß in London aufgeführt: die Diskrepanz der B.-Mortalität in verschiedenen Ländern trotz gleichen Zigarettenverbrauches, die Unabhängigkeit der B.-Häufigkeit von der Rauchart (Inhalierer und Nichtinhalierer) und der Kontrast zwischen der Mortalität an Larynx- und Lungenkarzinom trotz gleicher Gefährdung als „Rauchstraße".

Die schwersten Raucher in der ganzen Welt sind nach einer von Todd veröffentlichten Statistik die weißen Männer Südafrikas. Seit 1920 liegt hier der Prokopfverbrauch an Zigaretten erheblich höher als in Amerika, Großbritannien und Irland. Eine Auswertung sämtlicher Todesfälle an B. dieses Landes von 1947 bis 1956 durch Dean ergab trotz eines unverkennbaren Anstieges nur die relativ geringe Gesamtmortalität von 132/100 000 gegenüber 219 auf 100 000 in England/Wales 1951. Der interessanteste Befund der eingehenden Analyse war die Feststellung, daß die Einwanderer aus England zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr eine signifikant höhere Todesrate an B. hatten als die einheimische weiße Bevölkerung und Immigranten aus anderen Ländern. Da sich oberhalb dieser Altersgrenze die Differenz verwischte, wird angenommen, daß es sich hier um die Auswirkung karzinogener Noxen aus der Atmosphäre im Heimatland handelt, denen die früheren — jetzt also älteren — Auswanderer in England noch nicht ausgesetzt waren. In den Großstädten fanden sich erheblich mehr B.-Kranke als in den ländlichen Bezirken, mit Ausnahme der britischen Einwanderer, die auch außerhalb städtischer Gegenden eine hohe Mortalität an Lungenkarzinom aufwiesen. Weder die Differenzen in den drei verschiedenen Bevölkerungsgruppen (Einheimische, britische und andere Einwanderer) noch die Unterschiede in der städtischen und ländlichen Bevölkerung konnten auf differente Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden. Der Verf. macht daher insgesamt die zunehmende Verunreinigung der Atmosphäre durch die Industrie und Motorisierung für die ansteigenden Erkrankungsziffern an B. verantwortlich.

Trotz einiger gewagter Schlußfolgerungen dieser Arbeit ist es auffällig, daß Eastcott ebenfalls in Neuseeland trotz gleicher Rauchgewohnheiten ein höheres B.-Risiko für englische Einwanderer nachwies. Englische Immigranten, die nach dem 30. Lebensjahr eingewandert sind, erkranken in Neuseeland mit um 75% größerer Wahrscheinlichkeit an einem Lungenkarzinom als Einheimische.

Der Vergleich der **Rauchgewohnheiten in verschiedenen Ländern** ist naturgemäß mit vielen Fehlerquellen belastet. Allein in der Rauchart liegen zu berücksichtigende Unterschiede vor. So wird neuerdings versucht, das häufigere Vorkommen von B. in England gegenüber Amerika und Japan trotz zahlreicher Kettenraucher in allen drei Ländern auf eine unterschiedliche Länge des Zigarettenstummels zurückzuführen (Dtsch. med. Wschr. [1959], S. 497). Die Länge der „Kippe" beträgt in England 18,7 mm, in Amerika dagegen 30,9 mm im Durchschnitt. Dean stellte in Südafrika eine durchschnittliche Länge des Zigarettenstummels von 23 bis 26 mm fest. Es erscheint vorstellbar, daß die polyzyklischen Kohlenwasserstoffe sich durch die wiederholte Destillation im Zigarettenrest anhäufen und bei weitem Aufrauchen vermehrt inhaliert werden.

Noch hypothetischer sind unsere Kenntnisse über **eventuelle endogene Faktoren** der B.-Entstehung, entsprechend dem allgemeinen Wissensstand in der Krebsforschung. Die diskutierten Thesen, daß das Rauchen nur den Lokalisationsfaktor einer allgemein vorhandenen Krebsdisposition darstellt oder daß präkanzeröse Bedingungen zum Rauchen veranlassen, sind wohl kaum zu beweisen. Einen neuen Gesichtspunkt hat Fisher, Cambridge, in diese Debatte an Hand der Analyse *v. Verschuers* über die Rauchgewohnheiten von Zwillingen geworfen. *v. Verschuer* stellt fest, daß von 51 monozygotischen Zwillingspaaren sich 33 hinsichtlich des Rauchens qualitativ völlig gleich verhielten, d. h. als Nicht-, Zigaretten- und Zigarrenraucher. Weniger als ein Viertel dieser Gruppe wiesen ausgesprochene Unterschiede auf. Unter 31 dizygotischen Zwillingspaaren konnten nur 11 mit gleichen Rauchsitten gefunden werden. Fisher stellt daher eine genotypisch bedingte Disposition zum Rauchen und der B.-Entstehung zur Diskussion.

Endogene, **geschlechtsspezifische Faktoren** werden auch zur Erklärung der verminderten Karzinomgefährdung der Frau durch das Rauchen angeführt. Ob es sich hier tatsächlich um eine echte Diskrepanz oder nur um eine phasenverschobene Gefährdung durch den späteren, intensiven Rauchbeginn der Frau handelt, ist noch nicht geklärt. Auf das Fehlen prospektiver Untersuchungen bei Frauen wurde bereits hingewiesen. Retrospektive Untersuchungen an weiblichen B.-Kranken führten Wynder (105 Pat.), Sträuli (154 Pat.), und Haenszel u. Mitarb. (158 Pat.) an relativ kleinem Beobachtungsgut durch. Wie grundsätzlich, so ist beim weiblichen Geschlecht insbesondere eine Berücksichtigung der verschiedenen histologischen Karzinomtypen erforderlich, da hier die Adeno-Karzinome wesentlich häufiger als bei Männern vorkommen. Das Adeno-Karzinom ist vorwiegend als spontanes pulmonales Neoplasma, das Plattenepithel-Karzinom dagegen als Produkt der Umweltreize aufzufassen.

Übereinstimmend konnten Wynder u. Mitarb. wie Haenszel u. Mitarb. in der Gruppe der Plattenepithel-Karzinome ein Überwiegen der Raucherinnen feststellen, während die Patientinnen mit einem Adeno-Karzinom keine Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten erkennen ließen. Haenszel u. Mitarb. wiesen ferner darauf hin, daß die Geschlechtsunterschiede dann weitgehend verschwinden, wenn der Statistik nicht die Raucher, sondern die Nichtraucher bzw. -raucherinnen zugrunde gelegt werden. Die Verff. schätzten das Risiko für B. je 100 000 weibliche und männliche Nichtraucher unter Auswertung der eigenen Untersuchungsergebnisse und anderer Statistiken ein. Der erhaltene Wert beträgt bei den nichtrauchenden Frauen 3,3 bis 3,9/100 000, bei männlichen Nichtrauchern 2,1 bis 7,9/100 000. Die angewandte Methode der statistischen Auswertung ist zwar angreifbar, aber ohne Zweifel liegen in der Berücksichtigung der Nichtraucher bei der Klärung der Geschlechtsdifferenz wesentlich weniger Fehlermöglichkeiten, da damit die schwierige und z. T. fragwürdige Differenzierung der einzelnen Rauchergruppen wegfällt. Im Widerspruch zu den obigen Feststellungen zeigte der Vergleich der Rauchquantität und B.-Häufigkeit bei Frauen eine erheblich geringere Gefährdung als bei gleiche Mengen Zigaretten konsumierenden Männern.

Sträuli berichtete über eine Auswertung des Sektionsgutes aus dem Züricher Pathologischen Institut von 1901 bis 1956. Unter insgesamt 1218 B. fanden sich 1064 Männer und 154 Frauen. Obwohl die B.-Mortalität auch bei den Frauen in den letzten zehn Jahren absolut angestiegen ist, zeigt das Geschlechtsverhältnis infolge der stärkeren Progression beim Mann eine zunehmende Diskrepanz. Der weiter zu erwartende Anstieg der B.-Gefährdung bei den Schweizer Frauen wird an einem Kohortenmodell dargestellt. Der altersbezogene Mortalitätsgipfel lag bei Frauen mit 66 bis 70 Jahren, also 10 Jahre später als bei Männern. Diese Rechtsverschiebung ist nur z. T. auf die unterschiedliche Geschlechtsverteilung der histologischen Typen zu beziehen. Der Verf. stellt den Dispositionsbegriff mit der Frage zur Diskussion, ob nicht das Uteruskarzinom mit einem wesentlich früheren Mortalitätsgipfel die zum Krebs disponierten Frauen in einem früheren Lebensalter dezimiert, so daß relativ wenig „ihr" Lungenkarzinom erleben.

Gagnon machte die interessante Mitteilung, daß die katholischen Nonnen in Kanada trotz völliger Nikotinabstinenz im gleich häufigen Maß an B. erkranken wie die anderen Frauen. Salzer stellte unter 42 weiblichen Lungenkrebsen 30 Nichtraucher fest.

Abschließend zu diesen Erörterungen ätiologischer Probleme werden noch einige Publikationen referiert, die sich mit der eventuellen **Bedeutung atmosphärischer Verunreinigungen** befassen. Schmidt-Überreiter untersuchte bei 4908 an B. in Wien 1951—1956 gestorbene Patienten, ob sich eine Beziehung zwischen B.-Häufigkeit und staubexponierter Berufstätigkeit aufstellen läßt. Grundlage der statistischen Bearbeitung waren die Berufsbezeichnungen in den Sterbe-

büchern des Magistrats und die 1951 in Wien anläßlich einer Volkszählung gleichzeitig durchgeführte Berufserfassung. Die Verf. hatte dadurch die Möglichkeit, die Beschäftigungszahl der einzelnen Berufe als Bezugsbasis für die ermittelten absoluten Zahlen an B. Verstorbener zu benutzen. Einschränkend wird mit Recht darauf hingewiesen, daß die Zahl der Todesfälle sich auf 6 Jahrgänge, die Beschäftigungszahl aber nur auf ein Jahr (1951) bezieht. Unter 29 Berufen, die in 6 Jahren keinen Todesfall an B. aufwiesen, befanden sich u. a. Fischer, Förster, Jäger, Gleisbauer und Sportlehrer, also alles Berufe mit einer Tätigkeit vorwiegend im Freien. Die Beweiskraft dieser Feststellung wird aber dadurch erheblich in Frage gestellt, daß in dieser Gruppe z. B. auch Häuer, Fräser, Müller, Tierausstopfer u. a. Berufe mit reichlicher Staubentwicklung vorhanden waren. Beachtlicher ist die Tatsache, daß sich die höchste B.-Mortalität (über 11%) bei Gießern und Gaswerkern fand. Die eingeschätzte Staubexposition einiger Berufsarten erscheint gewagt. Die Verf. glaubt aus ihren Ermittlungen den Schluß ziehen zu können, daß dem Staub und Rauch auf Grund ihres „kolloidalen Zustandes" eine wesentliche Bedeutung bei der Entwicklung des Lungenkarzinoms zukommt.

Mit der Frage, ob die hohe B.-Mortalität in der industriereichen belgischen Provinz und Stadt Lüttich durch atmosphärische Verunreinigung bedingt ist, setzt sich Firket auseinander. Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen scheint die Häufigkeit pulmonaler Neoplasmen in dieser belgischen Provinz höher zu sein als in allen anderen Bezirken Belgiens. In den nördlichen Provinzen mit sehr klaren Luftverhältnissen sinkt die Mortalität auffällig ab. In der Absicht, Zusammenhänge zwischen B.-Häufigkeit und Exposition zu besonders stark verunreinigter Luft aufzuzeigen, hat der Verf. den Wohnsitz von 500 B.-Kranken in einer Stadtkarte von Lüttich eingetragen. Das Ergebnis dieser Einzeichnungen war eine auffallende Häufung von Wohnsitzen der Lungen-Karzinom-Patienten in der Stadtmitte gegenüber der Peripherie sowie beiderseits der Eisenbahnlinien und Kanäle. Letztere werden vorwiegend von kohlebrennenden Schiffen befahren. Auf gleiche Erfahrungen bei den Lokomotivführern in Kanada wird verwiesen. Zu erwähnen ist allerdings, daß sich unter den Arbeitern eines großen Metallwerkes relativ viel B.-Kranke befanden, obwohl diese seit 15 Jahren in den luftsaubersten Gegenden von Lüttich wohnen. Zusammenfassend wird eine komplexe Ätiologie des B. vertreten, das Zigarettenrauchen als ein „very important" und die karzinogenen Kohlenwasserstoffe des Rußes als der „most important" Faktor angesehen.

Waller sowie Kennaway u. Lindsey beurteilen den karzinogenen Einfluß atmosphärischer Verunreinigungen kritischer und sehen hierin einen Versuch, den Tabakrauch zu exkulpieren. Waller führt die unterschiedliche Mortalitätsrate in städtischen und ländlichen Gegenden auf die differenten Rauchgewohnheiten dieser Bevölkerungsgruppen zurück. Der Vergleich des Urban-Effektes auf die Häufigkeit pulmonaler Neoplasmen in verschiedenen Ländern ist nach Kennaway u. Lindsey durch die unterschiedliche Zusammensetzung des suspendierten Materials einschließlich eines differenten Gehaltes an Karzinogenen kaum möglich. Ferner muß in Rechnung gestellt werden, daß der Tabakrauch durch den Mund inhaliert wird, während 80% der Luftpartikel über einer Größe von 2,5 μ im Nasenfilter zurückgehalten werden. Aus diesem Grunde sind auch die Ergebnisse tierexperimenteller Rauchinhalationen nur mit Vorsicht zu bewerten, da hier ja stets eine Nasenatmung erfolgt. Die Verff. verweisen auf die von ihnen schon früher gemachte Feststellung, daß in England und Wales die B.-Mortalität in so verschiedenen Berufen wie Bergmann, Landarbeiter und Zimmermann gleichsinnig ansteigt. Eine tabellarische Zusammenstellung der bisher in der Stadtluft nachgewiesenen organischen Substanzen enthält 34 chemische Verbindungen, darunter die Karzinogene 1,2-Benzanthracen, Benzol, 3,4-Benzpyren und Chrysen. Welch gute Erfolge bei der systematischen Bekämpfung industrieller Verunreinigung erzielt werden können, zeigt das Beispiel von Pittsburgh; diese früher „dirtiest city of the world" weist heute mit die saubersten Luftverhältnisse in Amerika auf

Grundlegende **experimentelle Studien über die karzinogene Bedeutung des Urban-Effektes** sind Falk u. Kotin zu verdanken. Die umfangreichen Untersuchungen der Verfasser, die im Original nachgelesen werden müssen, erstrecken sich u. a. auf die chemische Analyse der Auspuffgase von Benzin- und Dieselmotoren, tierexperimentelle Tumorerzeugung durch Hautpinselung mit Extrakten von Auspuffgasen und durch Inhalation einer ozonisierten Benzin-Atmosphäre sowie die Überprüfung der Frage, ob sich der Gehalt des Rußes an karzinogenen Substanzen durch die Lungenpassage ändert. Die mitgeteilten Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: In der Atmosphäre finden sich ohne Zweifel karzinogene Substanzen; neben 3,4-Benzpyren wurden Oxydationsprodukte aliphatischer Kohlenwasserstoffe, Nickel, Chrom sowie 2 bisher aus der Luft noch nicht isolierte polyzyklische Kohlenwasserstoffe (Benz-[m, n, o]-Fluoranthen, Benz-[k]-Fluoranthen) nachgewiesen. Hauptquellen dieser Karzinogene sind die Auspuffgase und der bei jeder unvollständigen Verbrennung organischen Materials entstehende Ruß. Die karzinogenen Kohlenwasserstoffe sind in der Atmosphäre durch Adsorption an Ruß gebunden. Die sonstigen unspezifischen, aber epithelschädigenden Verunreinigungen der Luft erleichtern den direkten Kontakt der Karzinogene mit der Basalzellschicht. Atmosphärisch karzinogenhaltiger Ruß, der von den Lungen frisch verstorbener Männer im Alter von 60 bis 90 Jahren isoliert wurde, ist frei von 3,4-Benzpyren und weist auch einen signifikant niedrigeren Gehalt an Pyren auf. Die an Ruß gebundenen Karzinogene werden offenbar in der Lunge nach der Ablagerung der Partikel eluiert. Schlußfolgernd wird eine komplexe Ätiologie und Pathogenese des B. vertreten, wobei Luftverunreinigungen eine wesentliche Bedeutung zuerkannt wird.

Diagnostik

Trotz einer hochentwickelten Narkose- und Operationstechnik, die grundsätzliche Verbesserungen in nächster Zeit kaum erwarten läßt, sind die Heilungschancen des B. auch heute noch äußerst gering (s. u.). Wichtigste Voraussetzung einer Verbesserung der Behandlungsresultate ist die Intensivierung der Frühdiagnostik. Die klinischen Erfahrungen haben gezeigt, daß diese grundsätzliche Forderung jeglicher Diagnostik gerade beim Lungenkarzinom schwer zu erfüllen ist. In Abhängigkeit von der Lokalisation und dem histologischen Typ sind die pulmonalen Neoplasmen in der Frühphase sehr häufig weitgehend stumm und neigen außerdem zu frühzeitiger Metastasierung. Fehldeutung „banaler" Symptome durch den praktischen Arzt, Indolenz des Patienten und **Verzögerungen im Ablauf der Diagnostik** bis zur operativen Konsequenz sind die Ursachen für eine weitere Verschlechterung der Heilungsaussichten. Unter Auswertung eigener Erfahrungen und deutscher Literatur stellte Thörmer fest, daß durchschnittlich drei Monate vergehen, ehe der Patient wegen seiner subjektiven Beschwerden den Arzt aufsucht. Die weitere ärztliche Diagnostik beansprucht im Mittel weitere 3—6 Monate. Die von Blaha aus der englischen Literatur zusammengestellten Ergebnisse zeigen die gleiche zeitliche Verzögerung von 8—11 Monaten. Bei dem amerikanischen Krankengut von Ochsner betrug diese Frist 8,7 Monate. Aus dem Röntgendistriktinstitut in Moskau wurden von Brjum u. Mitarb. bei 669 B.-Patienten folgende Zeiten vom Beginn der subjektiven Symptomatik bis zur Diagnosestellung ermittelt: 1—3 Monate = 203, 3—6 Monate = 212, 6—12 Monate = 149, 1—3 Jahre = 23 und über 3 Jahre = 23 Patienten. Diese somit aus verschiedenen Ländern übereinstimmend festgestellte zeitliche Verzögerung von etwa einem 3/4 Jahr belastet die Resultate der operativen Therapie erheblich.

Thörmer zeigte darüber hinaus, daß die Heilungsaussichten bei bereits eingetretenen Beschwerden von vornherein schlechter sind als bei Reihenuntersuchungen oder Zufallsdiagnostik. Von 205 den Arzt aufsuchenden Patienten waren bereits 68,8% inoperabel; von 51 bei Röntgenreihenuntersuchungen entdeckten B. waren „nur" 39,1% nicht mehr operationsfähig; bei 14 Zufallsbefunden mußten 28,6% von einer Operation ausgeschlossen werden. Die Konsequenz dieser Erfahrungen ist die Forderung nach prophylaktischen, regelmäßigen Röntgenreihenuntersuchungen der Bevölkerung, besonders aber der gefährdeten Altersklassen und Raucher (Lickint, Lindig, Ugloff, Thörmer u. a.).

Es hat sich gezeigt, daß die diagnostischse Ausbeute an B. bei **Röntgenreihenuntersuchungen** im Verhältnis zu dem Aufwand und

den Kosten nur relativ gering ist. Nach den vorliegenden Berichten (Lit. s. Lindig, Thörmer) sind durchschnittlich 1—2 B./10 000 Schirmbildaufnahmen zu erwarten. Als weiterer Einwand gegen die kontinuierlichen, prophylaktischen Reihenuntersuchungen wird von manchen Autoren die Gefahr einer eventuellen Keimschädigung durch die Summation der Strahlendosis angeführt. Demgegenüber weist Lickint mit Recht darauf hin, daß selbst dann, wenn ab 45. Lebensjahr jährlich 3 Schirmbildaufnahmen angefertigt werden, die hierdurch verursachte Strahlendosis nicht einmal die Belastung der Leuchtzifferblatt-Träger erreicht und ferner unter 1% der allgemeinen Grundstrahlung liegt. Lickint hält die von ihm geforderten dreimaligen jährlichen Kontrollen aller rauchenden Männer ab 45. Lebensjahr für nicht gefährlicher „wie etwa das Rauchen von 3 Zigaretten im Monat".

Die Chance einer echten Frühdiagnose des zentralen, im Hilus wachsenden B. ist relativ klein, da im Schirmbild hier meist erst die Atelektase zum röntgenologischen Leitsymptom wird. Um zu günstigeren Ergebnissen zu kommen, hat Lindig in Leipzig eine zusätzliche Aufnahme im anterior-posterioren Strahlengang durchführen lassen. Die Hoffnung, dadurch mehr zentrale B. aufzuspüren, hat sich jedoch nicht erfüllt. Dagegen schränkt diese zusätzliche Aufnahme das Übersehen peripherer Befunde beträchtlich ein. Der Verf. fand bei der Auswertung von 564 193 Schirmbildaufnahmen des Bezirkes Leipzig 123 B. (2/10 000) und 151 ansteckungsfähige Tuberkulosen (2,7/10 000). Bei Männern wurden mehr B. als ansteckungsfähige Tuberkulosen entdeckt. Für die peripheren und hilusnahen (noch nicht zentralen) B. ist das Schirmbildverfahren die souveräne Methode für eine Frühdiagnose. Verzögerungen zwischen Befunderhebung im Kataster und Krankenhauseinweisung müssen vermieden werden; Intervalle von mehreren Monaten ließen sich oft nicht vermeiden. Durch eine einwandfreie Technik mit Aufnahmen im verschiedenen Strahlengang, genügend häufige Kontrollen und eine unverzögerte Auswertung können die Resultate der Schirmbilduntersuchungen ohne Zweifel verbessert werden.

Die zuverlässigere **Erfassung peripherer Bronchialkarzinome** bei Röntgenreihenuntersuchungen ist insofern besonders wertvoll, als bei dieser Lokalisation eine klinische Symptomatik weitgehend vermißt wird. Schlungbaum, Anacker, Jagdschian u Herink haben kürzlich erneut auf die schwierige Frühdiagnose der peripheren Lungenkarzinome hingewiesen. Außer Schmerzen bei pleuranahem Sitz fehlen die sonst typischen Symptome wie Husten, Hämoptoe, Dyspnoe und Fieber. Eine Frühphase beim peripheren B. kann daher praktisch nur röntgenologisch erfaßt werden, während bei den zentralen Tumoren sehr häufig die klinische Symptomatik zur diagnostischen Leitschiene wird.

Neben der hämatogenen Fernmetastasierung sind nach Schlungbaum beim peripheren B. drei **Ausbreitungsformen** zu unterscheiden: 1. Der Tumor bleibt isoliert und ist nur einer Röntgendiagnose zugängig. Bei schnellem Wachstum kann es durch Einschmelzung zur Kavernenbildung kommen. 2. Es erfolgt eine zentripetale Metastasierung zum Hilus, die ebenfalls nur selten pulmonale Symptome verursacht. 3. Der Tumor wächst in die Peripherie unter Durchbruch der Lungen- und Thoraxgrenzen. Zu diesen Ausbrecherformen zählt der *Pancoast*-Tumor, der meist auf dem Boden tuberkulöser Narben entsteht und oft durch ein Schulter-, Hand- und *Horner*-Syndrom erkannt werden kann. Die Differentialdiagnose solitärer Rundherde wird vom Verf. in herkömmlicher Weise besprochen.

Der sogen. **Narbenkrebs der Lunge** ist nach Pohl durch eine besonders heimtückische Verlaufsart gekennzeichnet. Neben chronisch-indurativen, tuberkulösen Prozessen können Metaplasien in Kavernenresten, Infarktnarben, Bronchiektasen u. a. den Anlaß zur Neoplasie geben. Die Lokalisation erstreckt sich demzufolge vorwiegend in die subpleuralen Bereiche. Unter Auswertung vorliegender Literatur und 5 eigener Beobachtungen weist der Verf. darauf hin, daß das Narbenkarzinom meist bis zum Tod sehr klein bleibt und nicht über Walnußgröße hinausgeht. Eine klinische Symptomatik fehlt daher in der Frühphase völlig; die Kleinheit des Primärtumors in Verbindung mit einer häufig atypischen, eckigen, spindeligen oder streifenförmigen Gestalt bereitet auch dem Röntgenologen in der Diagnostik erhebliche Schwierigkeiten, zumal Bronchusstenosen und Atelektasen fehlen. Charakteristisch ist ferner eine Tendenz zur frühen hämatogenen Metastasierung, die rasch zum Tod führt. Im Bereich der Lungenspitze führt der Narbenkrebs durch den Raummangel in der Regel zu röntgenologisch erkennbaren Knochendestruktionen.

Entgegen vielfachen früheren Bedenken hat sich die **Zytologie des Sputums und abgesaugten Bronchialsekretes** als einfache, relativ zuverlässige und außerdem ungefährliche Untersuchungsmethode durchgesetzt. Die aus der angloamerikanischen und jetzt auch deutschen Literatur vorliegenden günstigen Berichte haben den Deutschen Zentralausschuß für Krebsbekämpfung und Krebsforschung zu einer Mitteilung veranlaßt (Dtsch. med. Wschr. [1959], S. 55), in der nachdrücklich auf die erwiesene Ebenbürtigkeit der zytologischen Diagnostik gegenüber den üblichen Untersuchungsmethoden hingewiesen wird. Eine routinemäßige Anwendung empfiehlt sich daher. Die diagnostische Treffsicherheit der zytologischen Untersuchungen angloamerikanischer Autoren liegt gemäß dieser Mitteilung zwischen 56 bis 85%.

Wohl über die umfangreichsten Erfahrungen im deutschen Raum verfügt Kahlau. Der Verf. hat im Laufe von 7 Jahren 6933 Sputen und 498 abgesaugte Bronchialsekrete zytologisch untersucht. Hinsichtlich der Methodik wird auf frühere Arbeiten verwiesen. In dem Sputum von 574 histologisch gesicherten B. wurden in 57,6%, unter Einbeziehung dringender Verdachtsfälle in 67,6% Tumorzellen nachgewiesen. Völlige zytologische Versager ergaben sich in 17,7% der kontrollierten B.-Fälle. Positive Fehldiagnosen, d. h. also Tumorzellbefunde in krebsfreien Lungen, wurden in 27% (einschließlich zytologischer Verdachtsfälle) gestellt. Diese zytologischen Fehldiagnosen sind weniger der Methode als dem Vorhandensein von Metaplasien bei chronisch entzündlichen Lungenprozessen zur Last zu legen. Beachtlich ist, daß die Treffsicherheit der zytologischen Untersuchungen von abgesaugtem Bronchialsekret mit 54,4% unter 90 B.-Fällen nicht höher als bei Sputum-Kontrollen war; diese Erfahrung wird auch von Otto u. Grünbeck bestätigt. An Hand einer ausgewählten Kasuistik beweist Kahlau die diagnostische Bedeutung zytologischer Befunde. U. U. können auf diese Weise selbst sehr kleine periphere B. (Mikrokarzinome) nachgewiesen werden.

Subzowski fand unter 100 gesicherten B. in 67 Fällen positive, bei 16 Fällen suspekte und bei 17 Patienten negative zytologische Resultate. Die Zuverlässigkeit der exfoliativen Diagnostik war von der Lokalisation und dem Stadium des Krebses abhängig. Bei Befall segmentaler und peripherer Bronchien wurden Tumorzellen weniger als bei zentralem Sitz und bei Frühfällen häufiger als in fortgeschrittenen Stadien gefunden (!). In 3 Fällen gab die Zytologie als einzige Untersuchungsmethode den Hinweis auf ein später nachgewiesenes Neoplasma.

Rome u. Olson geben die Erfolgsziffer zytologischer Diagnostik bei 266 Lungenkrebsfällen mit 76,3%, Meuermann unter 87 Patienten mit 67,8% an.

Es ist damit zu rechnen, daß spezifischere Färbemethoden die zytologische Diagnostik noch weiter verbessern, insbesondere mittels der Ergänzung morphologischer durch histochemische Kriterien. Die von Bertalanffky entwickelte **Acridinorange-Fluoreszenzmethode** bietet neben einer einfacheren Präparation und dem schnelleren Präparatüberblick vor allem die Möglichkeit, jene Zelltypen abzugrenzen, die bei den konventionellen Methoden häufig Anlaß zu Fehldiagnosen geben (undifferenzierte Zellen der Bronchialmukosa und Histiozyten). Das Prinzip dieser neuen Methode der exfoliativen Zytologie beruht auf dem hohen Gehalt der malignen Zellen an zytoplasmatischer Ribonukleinsäure. Das Fluorchrom-Acridinorange läßt die Ribonukleinsäure des Zytoplasmas in Abhängigkeit von der Konzentration in brauner, leuchtend oranger bis intensiv roter Fluoreszenz erscheinen, während sich die Desoxyribonukleinsäure des Zellkernes grün abzeichnet. Bereits bei schwacher Vergrößerung ist die starke orange oder rote Fluoreszenz der malignen Zellen gegenüber dem stumpf-braunen oder nur schwach rötlichen Farbton des Zytoplasmas von normalen Zellen des Bronchialepithels sowie der Histiozyten auffällig. Auch Zellmaterial aus

der Mundschleimhaut und dem Ösophagus kann leicht abgegrenzt werden.

Wiman berichtete über eine **neue Färbemethode**, die auf der hohen Konzentration der Tumorzellen an eiweißgebundenen Sulfhydrylgruppen beruht und die bisher nur in der Histologie Anwendung fand. Die Methode, deren Einzelheiten im Original nachzulesen sind, ist einfach und zeitsparend. Tumorzellen zeichnen sich durch eine deutliche Hyperchromasie ab und sind bereits bei schwacher Vergrößung sicher zu erkennen.

Das Sputum von B.-Kranken enthält nach einer Mitteilung von Zinnitz u. Mitarb. häufig sog. **Fettkörnchenkugeln.** *Lennartz* u. *Kiessling* haben bereits 1907 auf diesen Befund hingewiesen. Es handelt sich dabei um protoplasmareiche Zellen, die durch eine Anhäufung von stark lichtbrechenden Kügelchen ein maulbeerartiges Aussehen im Dunkelfeld und auch bei der Sudan-III-Färbung erhalten. Eine positive Bewertung ist nur dann zulässig, wenn derartige Formen haufenförmig in größerer Anzahl vorkommen und eine intensive Lichtbrechung aufweisen. Freie Fettkugeln mit Einlagerungen von Myelintröpfchen können Anlaß zu Fehldiagnosen geben, zumal sich Myelin ebenfalls mit Sudan III anfärbt. Die Technik wird eingehend beschrieben. Die Verff. konnten bei 104 gesicherten Lungenkarzinomen in 98% derartige Fettkörnchenkugeln nachweisen. Im Sputum von Pneumonien, Bronchitiden, Bronchiektasen und Asthma wurde kein positiver Befund erhoben, bei Lungentuberkulosen dagegen in 5,6%. Insgesamt erscheinen die angegebenen qualitativen und quantitativen Kriterien erheblich unsicherer als die Kennzeichen der zytologischen Diagnostik.

Eine weitere Möglichkeit, die Differentialdiagnose unklarer, neoplasmaverdächtiger pulmonaler Befunde abzuklären, ist durch die **Probeexzision der Skalenuslymphknoten** gegeben. Da der Abfluß der Lymphe aus Thorax und Abdomen im Skalenusgebiet erfolgt, lassen sich hier auch beim B. frühzeitig Metastasierungen nachweisen. Daniels beschrieb 1949 erstmalig diese Methode. Die Lymphknotenkette am Zusammenfluß der V. jugularis und V. subclavia kann ohne technische Schwierigkeiten von einem supraklavikulären Schnitt unter dem präskalenischen Fettpolster und der Halsmuskulatur erreicht werden. Pualwan u. Mitarb. führten bei 100 Patienten derartige Probeexzisionen durch, darunter bei 74 Kranken mit intrathorakalen Prozessen (34 Lungenkarzinome). In 15 Fällen war durch die Probeexzision eine histologisch gesicherte Diagnose möglich. Als Komplikation wurde eine Chylusfistel mit Chylothorax beobachtet, die konservativ ausheilte.

Eine Zusammenfassung der Literatur über dieses Thema bis 1957 findet sich bei Schiff u. Warren. An Hand eigener Untersuchungen der Skalenuslymphknoten bei 123 Autopsien, die in 16,3% krankhafte Veränderungen ergaben, wird der diagnostische Wert bestätigt. Es handelte sich dabei nicht nur um Malignome der Brust- und Bauchorgane, sondern auch um Bluterkrankungen. Je weiter der krankhafte Prozeß von der Halsregion entfernt war, desto geringer wurde die Zahl positiver Befunde. Neben der Diagnose kann diese Methode auch zu wichtigen Aufschlüssen über die Operabilität eines neoplastischen Grundleidens führen.

Ein gewisser Anhalt für die Operabilität eines B. kann mit Hilfe einer für linke und rechte Lunge getrennt durchgeführten **Bronchospirometrie** erhalten werden (Gyurech-Vágó u. Scherrer). Die Verff. hatten früher bei 190 einseitigen Tuberkulosen festgestellt, daß die Vitalkapazität und Sauerstoffaufnahme der erkrankten Lunge im gleichen Verhältnis (mit einer nur geringen Streubreite) abnahmen. Die mit gleicher Methodik durchgeführten bronchospirometrischen Untersuchungen bei 11 hilusnahen B. zeigten, daß die O_2-Aufnahme wesentlich stärker absank, als es die Reduzierung der Vitalkapazität erwarten ließ. Dieser Befund ist als Folge einer Einengung und Infiltrierung der hilusnahen Gefäßbahnen mit Drosselung der Durchblutung anzusehen. Diese Auffassung wurde durch gleichartige Untersuchungen an weiteren 8 Kranken mit einem peripheren B. und Bronchialadenomen bestätigt, da hier die Korrelation zwischen Absinken der Vitalkapazität und O_2-Aufnahme gewahrt blieb. Die Befunde werden an Hand einer ausführlichen Kasuistik belegt. Da bei allen zentralen B. mit fehlender oder stark reduzierter Sauerstoffaufnahme ein ausgesprochen maligner Verlauf zu beobachten war, wird bei diesen Fällen von einer operativen Therapie abgeraten.

Als ein zuverlässiges Kriterium für die Operabilität eines B. erwies sich Maurath u. Mitarb. die **Verschieblichkeit des Mediastinums bei In- und Exspirium unter Blockierung des Hauptbronchus einer Lungenseite.** Das normalerweise bei In- und Exspiration in Mittelstellung befindliche Mediastinum wird durch die einseitige Ausschaltung der Atmung während der Inspiration zur blockierten Seite hin verschoben. Wird röntgenologisch die Blockerstellung durch doppelte Belichtung einer Platte während der Atemphasen kontrolliert, so erhält man ein objektives Maß für die mediastinale Verschieblichkeit. Von 87 Patienten mit einem B. wiesen 43 ein unbewegliches Mediastinum auf. Von diesen Tumoren konnten nur 4 befriedigend reseziert werden, bei 6 mußten Lymphknotenmetastasen zurückgelassen werden, 33 waren gemäß Probethorakotomie inoperabel. Von 44 B. mit einer guten Verschieblichkeit des Mediastinums konnten 39 ohne besondere technische Mühe reseziert werden, die restlichen 5 wiesen Lebermetastasen auf. Diese Methode gibt somit wertvolle Aufschlüsse über die Operabilität intrathorakaler Tumoren.

Therapie

Die Behandlungsergebnisse des B. sind nach wie vor deprimierend. Auf dieses chirurgische und strahlentherapeutische Aufgabengebiet kann im Rahmen dieses von interner Seite zusammengestellten Referates nicht ausführlich eingegangen werden. Wie bereits erwähnt, liegt die Verbesserung der Operationsresultate weniger in der Hand des Chirurgen als in der jedes diagnostisch tätigen Arztes in Praxis und Klinik durch die Intensivierung der Frühdiagnostik.

Aus den vorliegenden großen **Statistiken der lungenchirurgischen Zentren** in Europa und Amerika mit einem repräsentativen Zahlenmaterial geht hervor, daß nur etwa 20—30% aller B. bei der Diagnosestellung noch operabel sind (Ochsner, Salzer, Watson, Gifford u. Waddington, Grünert u. Limsuwan u. a.). Von den zur Thorakotomie kommenden Patienten weist ein Drittel ein nicht resezierbares Lungenkarzinom auf. Die Operationsmortalität liegt nach einer Zusammenstellung von Grünert u. Limsuwan aus 11 großen Kliniken um 20%. Berücksichtigt man die weiteren postoperativen Verluste im Laufe der nächsten 5 Jahre, so ergibt sich übereinstimmend eine Heilungsquote von 5 bis maximal 10% (Ochsner, Lickint, Salzer, Gifford u. Waddington, Watson u. a.). Boucot u. Mitarb. teilten — bei einem allerdings nur kleinen Krankengut von 250 B. — eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 17% mit. Der relative Prozentsatz an 5-Jahres-Heilungen, d. h. also bezogen auf die operierten B., liegt übereinstimmend um etwa 20%. Der Ernst der Situation wird mit folgender, bewußt simplifizierter Subsummierung deutlich; nur etwa jedes 5. B. ist bei Diagnosestellung noch operabel. Von den operierten Patienten stirbt jeder 5. an unmittelbaren Operationsfolgen. Eine 5jährige postoperative Überlebenszeit erreicht nur jeder 20. aller beobachteten Lungenkarzinome.

Die **strahlentherapeutischen Ergebnisse** sind von vornherein durch die negative Auslese inoperabler, fortgeschrittener B. belastet. Die Gegenüberstellung von nur bestrahlten und nicht behandelten Patienten zeigt, daß eine nennenswerte Verlängerung der Überlebensdauer nicht erzielt werden kann (Becker u. Mitarb., Schulz, Tenschov u. Stratev, Gauwerky, Hess). Die wenigen Berichte über mehrjährige Überlebenszeit bei einzelnen Patienten können über diese allgemeine Situation nicht hinwegtäuschen.

Die Bedeutung und der therapeutische Wert der Strahlenbehandlung liegen in dem Palliativeffekt auf quälende subjektive Symptome, wie Einflußstauung, Dyspnoe, Hustenreiz und Hämoptoe. Objektiv konnte Hess in der Hälfte seiner Fälle eine Verkleinerung des Tumors mit Auflösung der Atelektase nachweisen. Der mögliche Nutzen einer präoperativen Bestrahlung des Tumors wird noch diskutiert. Nach Eichhorn können vor allem lokale Rezidive durch eine derartige Vorbestrahlung vermieden werden. Von 45 präoperativ bestrahlten Patienten kam es bei 29 postoperativ Überlebenden in keinem Fall zu einem lokalen Rezidiv. Auch

Becker u. Mitarb. treten auf Grund eigener Erfahrung für eine Bestrahlung des B. vor der Operation ein. Die Isotopen-Telecurie-Therapie und die ultraharten Röntgenstrahlen sind erst relativ kurze Zeit im klinischen Gebrauch, so daß die Vorteile dieser Strahlentherapie zur Zeit noch nicht sicher beurteilt werden können.

Krabbenhoft u. Leukutia kombinierten die **Röntgentherapie mit N-Lost-Verabreichung.** Die Gegenüberstellung der Überlebenszeiten bei dieser Kombinationsbehandlung (226 Pat.) und bei alleiniger Bestrahlung (132 Pat.) zeigt jedoch nach einem Jahr mit 12,4% bzw. 12,1% keine sichere Wirkung des N-Losts. Roswit konnte zwar bei zwei Dritteln seiner 150 mit Stickstoff-Lost behandelten Patienten kurzfristige subjektive Besserungen und teilweise auch einen Rückgang der Tumorgröße, die Wiederbelüftung der Atelektasen und eine Besserung der Einflußstauung erreichen, die Remission dauerte aber bei Röntgenbestrahlung viermal so lange wie bei zytostatischer Therapie.

Schrifttum: Anacker, H.: Röntgen-Bl., 10 (1957), S. 374. — Auerbach, O., Gere, J. B., Forman, J. B., Petrick, Th. G., Smolin, H. J., Muehsam, G. E., Kassouny, D. Y. u. Stout, A. P.: N. Engl. J. Med., 256 (1957), S. 97. — Bauer, K. H.: Naturwissensch., 36 (1958), S. 1089. — Becker, J., Werner, K., Kuttig, H., Scheer, K. E. u. Weitzel, G.: Strahlentherapie, 103 (1957), S. 348. — Berkson, J.: J. Amer. Statist., 53 (1958), S. 28. — Bertalanffky, v. L. u. Bertalanffky, F. D.: Naturwissensch., 47 (1960), S. 165. — Blaha, H.: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 1329. — Boucot, K. R., Horie, U. u. Sokoloff, M. J.: N. Engl. J. Med., 260 (1959), S. 742. — Brjum, B. I., Krymowa, K. B. u. Swatschenko, E. D.: Klin. Med. (Mosk.) (1960), S. 61. — Büngeler, W.: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 227. — Carey, J. M. u. Greer, A. E.: Ann. intern. Med., 49 (1958), S. 161. — Chang, S. Ch.: Cancer (Philad.), 10 (1957), S. 1246. — Costello, J.: J. Irish. med. Ass., 42 (1958), S. 176. — Christoforidis, A. J. u. Browning, R. H.: Arch. intern. Med., 103 (1959), S. 231. — Dean, G.: Brit. med. J. (1959/II), S. 852. — Doll, R.: Med. World, 80 (1954), S. 370. — Doll, R. u. Hill, A. B.: Brit. med. J. (1954/II), S. 1451. — Doll, R. u. Hill, A. B.: Brit. med. J. (1956/II), S. 1071. — Dorn, H. F.: zit. nach Lancet (1958), S. 137 (Kongreßbericht). — Druckrey: zit. nach Lickint. — Eastcott, D. F.: Lancet (1956/I), S. 37. — Eichhorn: IX. Internat. Kongreß f. Radiol. München, ref. Dtsch. med. Wschr. (1960), S. 601. — Falk, H. L., Kotin, P. u. Markul, I.: Cancer (Philad.), 11 (1958), S. 482. — Feolifov, G. L.: Chirurgijă (Mosk.) (1958), S. 66. — Finke, W.: Allergie u. Asthma, 3 (1957), S. 83; Allergie u. Asthma, 4 (1958), S. 177. — Fisher, R.: Münch. med. Wschr. (1958), S. 1867. — Firket, J.: Proc. Roy. Soc. Med. (London): 51 (1958), S. 347. — Gagnon: zit. nach Keibl. — Gauwerky, F.: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 2307. — Gifford, J. H. u. Waddington, J. K. B.: Brit. med. J. (1957), S. 723. — Grünert, R. D. u. Limsuwan, B.: Med. Welt (1960), S. 317. — Gyurech-Vágó, E. u. Scherrer, M.: Schweiz. med. Wschr. (1958), S. 227 u. 261; Schweiz. med. Wschr. (1958), S. 1132. — Hackensellner, H. A.: Frankfurt. Z. Path., 68 (1957), S. 383. — Haenszel, W., Shimkin, M. B. u. Mantel, N.: J. Nat. Cancer Inst. (Wash.), 21 (1958), S. 825. — Hamilton, J. D., Sepp, A, Brown, T. C. u. MacDonald, F. W.: Canad. med. Ass. J., 77 (1957), S. 177. — Hammond, E. C.: J. Amer. Publ. Health Ass., 48 (1958), S. 1460. — Hammond, E. C. u. Horn, D.: J. Amer. med. Ass., 155 (1954), S. 1316; J. Amer. med. Ass., 166 (1958), S. 1294; J. Amer. med. Ass., 166 (1958), S. 1159. — Hess, P.: Med. Klin. (1960), S. 823. — Jagdschian, V. u. Herink, M.: Münch. med. Wschr. (1960), S. 775. — Kahlau, G: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 535. — Keibl, E.: Wien. klin. Wschr. (1959), S. 693. — Kennaway, E. u. Lindsey, A. J.: Brit. med. Bull., 14 (1958), S. 124. — Kotin, P. u. Falk, H. L.: Cancer (Philad.), 12 (1959), S. 147. — Korteweg, R.: Docom. Med., Geograph. Trop., 5 (1953), S. 168. — Krabbenhoft, K. L. u. Leukutia, T.: Amer. J. Roentgenol., 79 (1958), S. 491. — Lickint, F.: Allergie u. Asthma, 4 (1958), S. 174; Münch. med. Wschr. (1959), S. 133; Lickint, F.: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1959), S. 874. — Lindig, W.: Z. Tuberk. (Leipzig), 111 (1958), S. 129. — Maurath, J., Rüger, R. u. Schmidt, H.: Thoraxchirurgie, 6 (1958), S. 53. — Meurman, O. H., Sirola, R. u. Juselius, H.: Ann. chir. gynaec. Fenn., 46 (1957), S. 316. — Meyer, H.: Ärztl. Wschr. (1958), S. 337. — Mobarhan, H.: J. int. Coll. Surg., 31 (1959), S. 64. — Ochsner, A.: West. J Surg. (Portland), 68 (1960), S. 14. — Otto, H. u. Grünbeck, O.: Münch. med.Wschr. (1959), S. 1595. — Pietzsch, A.: Naturwissensch., 45 (1958), S. 445. — Pohl, R.: Fortschr. Röntgenstr., 92 (1960), S. 267. — Pualwan, F. A., Shermann, C. D., Emerson, G. L., Deweese, J. A., Schwarzt, S. J. u. Walton, B. E.: Cancer (Philad.)., 11 (1958), S. 4. — Ragaini, S. u. Panzetta, A.: G. ital. Tuberc., 11 (1957), S. 387. — Rome, D. S. u. Olson, K. B.: J. Amer. med. Ass., 164 (1957), S. 167. — Roswit, B.: Radiology, 69 (1957), S. 499. — Salzer, G. u. Wurnig, P.: Bruns' Beitr. klin. Chir. (Berlin), 193 (1956), S. 369. — Salzer, G.: Münch. med. Wschr. (1958), S. 1630 (Kongreßbericht); zit. nach Keibl. — Sanderud, K.: Acta path. microbiol. Scand., 42 (1958), S. 247; Acta path. microbiol. Scand., 43 (1958), S. 47; Acta path. microbiol. Scand., 44 (1958), S. 329. — Schiff, P. u. Warren, B. A.: Dis. Chest (Chicago), 32 (1957), S. 198. — Schlungbaum, W.: Dtsch. med. Wschr. (1959), S. 781. — Schmidt-Überreiter, Erna: Wien. med. Wschr. (1959), S. 184. — Schulz, M. D.: Radiology, 69 (1957), Nr. 4. — Sträuli, P.: Schweiz. med. Wschr. (1958), S. 897; Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 1374. — Subzowski, W. N.: Vestn. chir. Grekova (Mosk.), 5 (1957), S. 95. — Tentschov, G. u. Stratev, I.: Med. Klin. (1959), S. 1710. — Thörmer, H. J.: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1958), S. 902. — Todd, G. F.: zit. nach Dean. — Ugloff, F. G.: Klin. Med. (Mosk.) (1958), S. 15. — Verschuer, v. F.: zit. nach Fisher. — Waller, R. E.: VII. Internat. Krebskongreß (London), Lancet (1958/II), S. 137. — Watson, W. L.: Amer. J. Roentgenol., 79 (1958), S. 488. — White, F. C., Beck, F. u. Pecora, D. V.: Amer. Rev. Tuberc., 79 (1959), S. 134. — Wiman, L. G.: Nord. med., 62 (1959), S. 1081. — Wynder, E. L., Bross, I. B., Cornfield, J. u. O'Donell, E.: N. Engl. J. Med., 255 (1956), S. 1111. — Wynder, E. L.: Brit. Med. J. (1959), S. 317. — Wynder, E. L., Wright, G. F. u. Lam, J.: Cancer (Philad.), 12 (1959), S. 1073. — Wynder, E. L. u. Hoffmann, D.: Cancer (Philad.), 12 (1959), S. 1079. — Zinnitz, F., Hammer, O. u. Rohrbach, J.: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1959), S. 846.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. A. Sundermann u. Doz. Dr. med. habil. G. Panzram, Med. Klinik, Med. Akademie, Erfurt.

Gerichtliche Medizin

von K. WALCHER

H. David u. W. Reimann: **Lungenfettembolie und intravasales Fett nach lokaler postmortaler Verbrennung der Lungen** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1960], S. 382).

Die Ansicht, daß eine Fettembolie des kleinen und großen Kreislaufs immer auf ein Trauma zurückzuführen sei, gilt schon seit langer Zeit nicht mehr als richtig. An 75 Leichenlungen wurden Verbrennungsversuche angestellt. Bei den nicht ausgewählten Lungen fand sich 21mal eine Fettembolie, nur 10 Fälle davon waren traumatisch bedingt, die übrigen 11 hatten verschiedene Grundkrankheiten. Störungen des Blutgleichgewichts mit vermehrter Blutlipase und damit eine Entemulgierung sind nach neueren Ansichten sehr wichtig für die Entstehung einer Fettembolie. Solche Störungen können nach Ätherinjektionen und durch Eiweißzerfallstoffe, vorwiegend Histamin, erzeugt werden. Auch die besonders durch chronischen Alkoholismus bewirkte Leberverfettung kann zu Embolie führen. Außerdem tritt die Embolie besonders häufig beim Tod durch Verbrennung auf. Die Frage der postmortalen Fettembolie ist allgemein verneint worden, bis auf die noch heute umstrittene Ansicht, daß bei hochgradiger Fäulnis eine Fetteinpressung in die Lungengefäße (durch Gasdruck) stattfinden könne. — Die Verff. gingen von der Frage aus, ob nicht etwa der normalerweise unsichtbare Fettgehalt der Lungen (5,3 bzw. 4,0% nach mehreren Autoren) nach lokaler postmortaler Verbrennung phanerotisch werden und ob eine postmortale Verbrennung des Thorax und der Lungen zur Einschwemmung von Fett in die Lungen führen könne. Normale Lungen zeigten kein Auftreten von Fett nach lokaler Verbrennung. Bei Lungen mit Fettembolie kam es bei den Verbrennungsversuchen zu einer zonenweisen Veränderung mit Feinemulgierung des Fettes und zur Verstärkung der Fettembolie. Wenn Fettgewebe auf den Lungen verbrannt wurde, dann wurde Fett in die größeren subpleuralen Lungengefäße eingepreßt. Bei postmortaler Verbrennung im Thoraxbereich mit gleichzeitiger Verkochung kam es zum Auftreten feintropfigen Fettes in den Lungengefäßen. Eine echte Fettembolie sei immer als intravital anzusehen, eine alleinige traumatische Genese müsse angezweifelt werden. Bei Verbrennungsleichen könne das Fett in dreifacher Form in den Lungen gefunden werden: als intravitale, intravasale Fettembolie, als postmortale subpleurale Fetteinpressung und als postmortale Entemulgierung des Blutfettes.

W. Neugebauer: **Über zerebrale Spätfolgen nach Fettembolie und Luftembolie** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959], S. 638).

Verf. berichtet über 12 Fälle von Spätfolgen nach zerebraler Fettembolie und 14 Fälle von zerebraler Luftembolie. Nach zerebraler Fettembolie, bei der zumeist ein freies Intervall zwischen dem Trauma und den ersten klinischen Erscheinungen liegt, kommt es zu Bewußtlosigkeit von verschieden langer Dauer, in der dann folgenden Aufhellungsphase kann ein delirantes Stadium sich anschließen. Neurologische Zeichen, oft nur Mikrozeichen, werden beobachtet. Die Dauerschädigungen werden luftenzephalographisch als Hirn-

atrophie nachgewiesen und ziehen Hirnleistungsschwäche und Wesensveränderung nach sich. — Bei zerebraler Luftembolie tritt meist im Moment der Embolie Verlust des Bewußtseins auf, die neurologische Semiotik ist gröber als bei der zerebralen Fettembolie, häufig sind deutliche Halbseitenerscheinungen vorhanden, später tritt Hirnatrophie mit Wesensveränderung und Hirnleistungsschwäche ein. Prozeßhafte Verschlimmerungen scheinen nach Stabilisierung des Krankheitsbildes nicht vorzukommen. Für den Gutachter ist die Kenntnis dieser Emboliefolgen wichtig, weil sonst leicht ein hirnatrophischer Prozeß unklarer Genese angenommen werden kann.

G. Abele (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. [1959/60], S. 673) konnte im Anschluß an eine Sektion, bei der die **Unterscheidung von Tod durch Unfall, Selbsttötung oder Mord** auf dem Gleiskörper der Bahn zu treffen war, nachweisen, daß schon 6 bis 8 Minuten Intervall zwischen antemortalen Verletzungen (Mißhandlung) und Todeseintritt durch Überfahren genügte, um im Bereich der Verletzungen durch die Mißhandlung Leukozytenvermehrung in den regionalen Gefäßen sowie Leukozyten in den Gefäßwänden und in der Umgebung kleiner Gefäße entstehen zu lassen.

H. Schweitzer: **Veränderungen des Blutalkoholgehaltes beim klassischen Ertrinken** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959/60], S. 699).

Verf. wertete praktisch vorgekommene Fälle sowie die Ergebnisse von Tierversuchen für seine Schlußfolgerungen aus. Bei der Begutachtung des Trunkenheitsgrades ertrunkener Schiffer treten Schwierigkeiten bei der Feststellung der Blutalkoholkonzentration auf, da beim Ertrinkungstod Wasser ins Blut gelangt. Bei Tierversuchen (Kaninchen) konnte im venösen Blut nach Ertrinken ein Abfallen der Blutalkoholwerte nachgewiesen werden. Bei frischen Wasserleichen und Entnahme von Venenblut kann bei klassischem Ertrinken mit einem Abfallen der Blutalkoholkonzentration um etwa 10% gerechnet werden. In zwei vom Verf. selber begutachteten Fällen war das Absinken des Blutalkoholwertes sicher wesentlich höher.

L. Tamaska: **Gesundheitszustand von Kraftwagenlenkern im Spiegel des Obduktionsmaterials** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959/60], S. 725).

Von den 226 untersuchten Fahrern starben 30 vor oder nach dem Dienst plötzlich in der Wohnung, 2 auf dem Wege nach dem Dienstort auf der Straße, 12 in der Garage während der Inbetriebsetzung des Wagens und 11 während des Lenkens am Steuer. Todesursachen waren: Koronarsklerose 16, Koronarthrombose 11, Aortitis 7, Apoplexie 7, rupturiertes Aortenaneurysma 2, rupturiertes Aneurysma an der Schädelbasis 2, Klappenfehler 2, Herzruptur 2, Myokarddegeneration 1. Verf. nimmt auf Grund seiner Erfahrungen und unter Verwertung des Schrifttums an, daß Personen, die CO-Einwirkung ausgesetzt sind, vermehrt an Gefäßschäden erkranken. Dies sei bei — beruflichen — Kraftfahrern in besonderem Ausmaße der Fall. Eine regelmäßige ärztliche Kontrolluntersuchung hält Verf. für notwendig und durchaus begründet, zumal hinsichtlich des Herzens und des Gefäßsystems, und zwar häufiger und gründlicher als bisher.

J. Herbich: **Selbstmordversuch unter ungewöhnlichen Umständen** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959/60], S. 674).

Verf. berichtet über einen Fall, bei dem ein 26 Jahre alter, 176 cm großer, 70 kg schwerer Mann einen relativ schnell erfolgten Blutverlust von 2200 ccm aus der durch Schnitt geöffneten linken Arteria radialis überlebte. Es war zu Kollaps, Bewußtlosigkeit und zum völligen Stillstand der Blutung gekommen. Die Menge des ergossenen Blutes konnte aus drei mit Blut gefüllten Gläsern und aus einer Blutlache errechnet werden. Der Blutverlust betrug etwa 45% der Gesamtblutmenge, 6,2 bis 8,3% des Körpergewichts.

Günter Apel: **Zur Frage des Alkoholabbaues im Schlafe** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959/60], S. 388).

Verf. kommt bei seinen Untersuchungen im Gegensatz zu früheren Ergebnissen anderer Autoren zu dem Schluß, daß keine deutlichen Unterschiede in der Geschwindigkeit des Alkoholabbaues im Schlafen und Wachen bestehen. Die Schlaftiefe wurde bei den untersuchten Personen mittels der Elektrenzephalographie kontrolliert.

K. Luff: **Untersuchungen über das Verhalten der Pulsfrequenz beim Kraftfahren** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. [1960], S. 441).

Verf. kommt zu dem Ergebnis, daß das Kraftfahren mit einer von endogenen und exogenen Faktoren abhängigen Kreislaufbelastung verbunden ist. Die Bestimmungen sind auch Ausdruck des von der Umweltsituation abhängigen Spannungszustandes des Vegetativums und lassen aufschlußreiche Erkenntnisse über die wechselseitigen Beziehungen zwischen psychischen und organischen Vorgängen beim Kraftfahren zu. Es zeigte sich, daß die vegetativen Regulationen mit den bewußten und unbewußten psychosensorischen und psychomotorischen Reaktionsabläufen unlösbar verknüpft sind. Eine ganzheitliche Betrachtung der einzelnen Funktionskreise sei deshalb für das Verständnis der biologisch-dynamischen Verhaltensweisen des Kraftfahrers unerläßlich. Nur der Arzt könne diese komplexen Vorgänge erfassen und beurteilen und die gewonnenen Erkenntnisse der Unfallursachenforschung, der Verkehrspolitik und der Rechtspflege nutzbar machen.

Chaumont u. E. Weil: **Die französischen Vorschriften über die ärztliche Tauglichkeitsuntersuchung der verschiedenen Fahrzeugklassenfahrer** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 49 [1959/60], S. 722).

Das französische Ministerium für öffentliche Arbeiten und Transportwesen hat am 22. 7. 1954 ein ausführliches Verzeichnis der für die Zulassung zu einem der in 6 Klassen eingeteilten Fahrzeuge notwendigen ärztlichen Untersuchungen herausgegeben (Journal officiell). Darin sind fast alle körperlichen und psychischen Defekte aufgeführt, die je nachdem zur Untauglichkeit oder zur Zulassung zu einer der 6 Klassen von Fahrzeugen führen. Die Verfasser halten es für wünschenswert, daß auf internationaler Basis sämtliche Erfahrungen und Beobachtungen auf dem Gebiete des menschlichen Fehlverhaltens durch Krankheitszustände gesammelt werden. So erschiene es auch möglich, eine genaue und gerechte Beurteilung zu erlangen, die allen menschlichen Unzulänglichkeiten und Ursachen im Sinne einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit gerecht wird.

W. Holczabek: **Isolierte Blutungen in die Nebenhöhlen des Schädels als Beweis eines Traumas** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 49 [1959/60], S. 686).

Verf. weist darauf hin, daß nicht allzu selten selbst schwerere stumpfe Gewalteinwirkung auf den Schädel keine oder nur sehr geringfügige Veränderungen bewirkt. Deshalb wird nicht nur im Bereich der Haut, des Unterhautzellgewebes, der Muskulatur und der Schädelknochen nach Spuren gesucht, sondern auch darauf geachtet, ob Blutaustritte in der Schleimhaut oder Blutergüsse in den Nebenhöhlen vorhanden sind. Dies wird vom Verf. an Hand eines Falles demonstriert, bei dem, im Gegensatz zu so vielen gerichtsärztlichen Fällen, eine brauchbare und glaubhafte Vorgeschichte vorlag. Ein 17 Jahre alter Mann hatte bei einer Rauferei vor mehreren Zeugen zunächst einen Faustschlag ins Gesicht, dann Faustschläge gegen den Rumpf, darunter einen in die Magengegend erhalten. Beim Zusammenkrümmen bekam er noch einen Fußtritt ins Gesicht, richtete sich auf, zeigte plötzlich einen glasigen, starren Blick und fiel steif nach links hinten. Bei der Obduktion fanden sich nur geringfügige Abschürfungen und Blutunterlaufungen im Gesicht und eine kleine Blutunterlaufung in der Kopfschwarte links hinten, welch letztere als Sturzverletzung gedeutet wurde. Eine Knochenverletzung fand sich nicht, makroskopisch zeigten auch das Gehirn und seine Häute keine Spuren einer Gewalteinwirkung. Der geringe Befund hätte ohne die Anamnese zu Zweifeln an einer beträchtlichen Gewalteinwirkung auf den Schädel geführt. Nach Abziehen der harten Hirnhaut von der Schädelbasis fanden sich aber dann zart bläulich durchschimmernde Verfärbungen im Bereich der vorderen Schädelgrube links vorne und rechts hinten, beiderseits der Mittellinie. In den Siebbeinhöhlen fanden sich kleine Blutungen in der linken vorderen und rechten hinteren Höhle. In der rechten Keilbeinhöhle, deren Schleimhaut feine punktförmige Blutaustritte zeigte, 2 ccm Blut. Die linke Kieferhöhle enthielt spurenweise Blut, ihre Schleimhaut zeigte ebenfalls Blutaustritte. Nirgends an der Schädelbasis konnte, bei Durchsägungen in verschiedenen Ebenen, eine Knochen- oder Schleimhautverletzung nachgewiesen werden. Die histologische Untersuchung des Gehirns und des Hirnstammes ergab als Zeichen einer erheblichen Gewalteinwirkung reaktives Hirnödem, verquollene Gefäßwände sowie Zerreißungen kleiner Gefäße mit perivaskulären Blutaustritten. Das Hirnödem gab auch eine Erklärung für die Ungleichheit der Pupillen: es war zu ein-

seitigem Druck im Bereich des Nervus oculomotorius gegen das Tentorium gekommen. Als Ursache des rasch eingetretenen Todes wurde die Erschütterung des Hirnstammes angesehen. — In drei weiteren Fällen konnte Verf. ebenfalls Nebenhöhlenblutungen nachweisen, es hatte ebenfalls eine Gewalteinwirkung von vorne nach hinten oder umgekehrt stattgefunden. Da Hirnödem und perivaskuläre Blutaustritte nicht nur Folgen von Gewalteinwirkungen sein müssen, gewinnen die geschilderten Befunde an den Nebenhöhlen gelegentlich entscheidende Bedeutung für die Beantwortung der Frage, ob es sich um einen natürlichen oder einen gewaltsamen Tod handelt.

H. Schmidt, D. Lorke, B. Forster: **Studie über postmortale Abbauvorgänge** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 49 [1959], S. 206).

Von einer Rinderleber wurden 20 g feinzergliederten Gewebes in 100 ml Wasser bei 28° 60 Tage lang der Fäulnis überlassen. Die Verfasser kommen zu dem Ergebnis, daß die Fäulnis mit dem Abbau der Kohlenhydrate beginnt. Bei erheblicher Zunahme der gelösten Teilchen wird das Gewebe, unabhängig vom herrschenden Potential, zunehmend sauer. Diese Säuerung ist auf die Bildung von Milchsäure zurückzuführen, deren pH dem Glykogengehalt entspricht. In der nächsten Phase beginnt der proteolytische Zerfall, die Lösung wird alkalisch, die Leitfähigkeit wird durch die Bindung kohlensaurer Salze erhöht. Diese Phase bedeutet zugleich das Ende des glykolytischen Zerfalles. Der Abbau der Milchsäure ist redoxabhängig. Bei Anwesenheit von Sauerstoff erfolgt dann unter Bildung von reichlich Ammoniak und Kohlensäure und erheblichem Abfall der in Lösung befindlichen Teilchen der schnelle und endgültige oxydative Zerfall der Eiweißkörper. In der Lösung verbleibt ein geringer Rest schwer oxydierbarer Substanzen, deren tägliche CO_2- und NH_3-Entwicklung stark abfällt. Im reduktiven Milieu bilden sich stabilere, alkalisch reagierende Abbauprodukte, wahrscheinlich Amine. Methodologische Angaben: In der flüssigen Phase wurden die Abbauvorgänge durch Bestimmung des Gefrierpunktes, der Leitfähigkeit, des pH untersucht, die gasförmigen Zersetzungsvorgänge durch Untersuchung des Gehaltes an CO_2 und NH_3. Dieses Vorgehen gewährt durch die Zahl der jeweils in Lösung befindlichen Teilchen, ihren abzuschätzenden Dissoziationsgrad und die Wertigkeit sowie durch die Anzahl der H- und OH-Ionen und die Menge der gasförmig aus der Lösung entweichenden Moleküle einen guten Einblick in den Verlauf des Abbaues.

W. Schwerd: **Über die Ausbildung von Strommarken bei der Einwirkung von Elektrizität im Wasser** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959], S. 218).

Verf. beschreibt an Hand eines Kriminalfalles streifenförmige Strommarken entlang dem Wasserspiegel, die sich bei einem nur teilweise im Wasser einer Badewanne befindlichen Körper ausgebildet fanden. Es zeigte sich, daß in diesem Fall sicher zu Lebzeiten ein elektrischer Strom durch den Körper einer 51 Jahre alten fettleibigen Frau durchgeleitet worden war, und zwar ein Haushaltstrom von 220 Volt, durch welchen meist nur kleine Strommarken bewirkt werden, und zwar dann, wenn hohe Stromdichten auf umschriebene Hautstellen treffen. Bei großer Kontaktfläche fehlen deshalb vielfach Stromeinwirkungsspuren. Die Leiche zeigte schon stärkere Fäulniserscheinungen, es wurde zunächst ein Unfalltod durch Verbrühung in der Badewanne angenommen. Am Körper zeigten sich fast horizontal verlaufende, blasse Streifen, die von bläulichen Rändern begrenzt waren. Sie verliefen beiderseits am Bauch, kreisförmig um die Brüste herum und fanden sich auch an der Vorderseite beider Oberschenkel und am rechten Unterschenkel. Am Rücken wurden fetzenförmige Oberhautablösungen, außerdem aber mehrere, teils rundliche, teils längliche Veränderungen gefunden, in deren Bereich die Haut knorpelartig verdickt war. Von den rundlichen, scheibenförmigen Spuren, die einen Durchmesser von 8—9 mm hatten, lagen jeweils 3 beieinander. Diese Gruppierungen fanden sich in wechselnder Ausprägung 6mal. In der Mitte der Scheiben hatten sich mehrfach schlitzartige Erhebungen abgezeichnet, die wie Abdrücke von Schraubenköpfen aussahen. Der Täter, der Ehemann, gab schließlich zu, daß er seiner Frau, als sie sich kniend und nach vorne gebeugt in der Wanne befunden habe und er ihr den Rücken waschen sollte, mehrmals eine von ihm als Anschlußplatte bezeichnete stromführende Scheibe auf den Rücken angesetzt habe. Der Täter hatte sich diese Platte aus dem Plexiglas einer Käseschachtel selber gebastelt, er hatte drei Schrauben in die Platte eingelassen. Er war früher Elektriker gewesen und hatte Monate zuvor am Fell eines mit 220 Volt getöteten Tieres keine Spuren gefunden, so daß er durch die am Rücken seiner Frau entstandenen Spuren überrascht war und versucht hatte, durch Übergießen des Rückens mit kochend heißem Wasser und Aufsetzen eines heißen Gasherdringes die Strommarken unkenntlich zu machen. Die Vielfalt der Spuren ist in der Arbeit durch instruktive Abbildungen dargestellt. Weitere Einzelheiten, auch der unverkennbar als Strommarken erhobene histologische Befund sind in der Arbeit nachzusehen.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. K. Walcher, München 15, St.-Pauls-Platz 9.

Panorama der ausländischen Medizin

Italien: Januar bis Februar 1960

Kommissurotomie bei der Mitralstenose und Thrombose im linken Vorhof

Die Anwesenheit eines Thrombus im linken Vorhof stellt eine der häufigsten technischen Schwierigkeiten während der Operation der mitralen Kommissurotomie dar, wobei die Lungenembolie eine der geläufigsten Ursachen von Zwischenfällen und der Mortalität während und nach der Operation ist. A. Actis-Dato u. E. de Giorgi (1) von der Chirurgischen Klinik Turin schlagen eine technische Modifikation vor mit dem Ziel, diese Nachteile zu beseitigen. Bei Anwendung dieser verbesserten Methode hatten die Autoren in 14 Fällen weder einen Mitralisverschluß noch periphere Embolien beobachten können, während sie bei 13 anderen Patienten, bei denen die übliche Operationstechnik angewandt wurde, in 3 Fällen eine periphere arterielle Embolie und in 3 Fällen einen embolischen Verschluß der Mitralis mit plötzlichem Todeseintritt verzeichnen mußten. Ein jeder der untersuchten Fälle wies eine mehr oder weniger vollständige Thrombose des linken Vorhofes und thrombotische Auflagerungen an der Wand desselben Vorhofes auf. Die Stärke betrug 1 cm oder mehr und hatte eine beachtliche Ausdehnung mit einer nahezu vollständigen Bedeckung der lateralen und oberen Wand. Die thrombotische Masse erstreckte sich nach unten beinahe immer bis zum atrioventrikulären Ring, manchmal sogar bis zur Klappenöffnung der Mitralis.

Folgende Technik wurde angewandt: Am Ende des Eingriffes an der Mitralis wird die thrombotische Masse mit einer Naht an der lateralen linken Vorkammerwand mittels einer atraumatischen gekrümmten Nadel fixiert. Diese Naht hält die thrombotische Masse an der lateralen Vorkammerwand fest und verhindert somit ein Herabhängen und -pendeln unterhalb der Mitralisöffnung. Unter allen Umständen sollte vermieden werden, die an der Vorkammerwand geschichteten Blutgerinnsel mit dem Faden direkt zu passieren. Ein solches Vorgehen würde extrem gefährlich sein, weil es mit großer Wahrscheinlichkeit die Ablösung der innersten Schicht hervorruft, d. h. der in der thrombotischen Masse am wenigsten organisierten, und somit das Risiko einer Embolie erhöht. Man muß das Blutgerinnsel ganz vorsichtig lösen und mit dem Finger eine Stelle für die Spaltung zwischen diesem und der Wand in Richtung

der antero-lateralen Kommissur der Mitralis suchen. Diese Lösung ist im allgemeinen leicht zu realisieren.

Lungenkarzinom

P. Valdoni (2), Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Rom hat zum Thema der Operabilität des Lungenkarzinoms eine umfassende statistische Untersuchung vorgenommen, die auf persönlichen Beobachtungen basiert. Die italienischen Statistiken für das Jahr 1958 ergeben bei einer Gesamtzahl von 69 778 Todesfällen durch ein Karzinom 6080 bei Lungenkarzinomen, das bedeutet nahezu ebenso viele wie bei intestinalen Karzinomen (6151).

Die statistische Untersuchung der Operationsergebnisse ist eine unentbehrliche Voraussetzung zur Beurteilung der Operabilität des Lungenkarzinoms. Aus diesem Grunde stellte der Autor eine Statistik auf über das Überleben von 300 operierten Fällen in 10 Jahren. Nach 5 Jahren betrug der Prozentsatz von Überlebenden unter den operierten und als geheilt angesehenen Patienten 35,7%. Hinsichtlich des histologischen Typs des Tumors ist die Feststellung interessant, daß keiner der Fälle, dessen histologische Unteruchung ein sogenanntes Haferzell-Karzinom ergab, unter den Überlebenden war. Unter den anderen Fällen variierte der Prozentsatz wenig, sei es für den Typ *Malpighi* (38,1%), das Adenokarzinom (38,4%), die solide Form (38,8%) oder das indifferente Karzinom (37,5%).

In den Fällen mit eindeutiger Symptomatologie zeigte die Statistik die Bedeutung der Zeitspanne zwischen Auftreten des ersten Krankheitszeichens und der Krankenhausaufnahme des Patienten. Bei 773 persönlichen Fällen betrug dieses Intervall ein bis zwei Monate in 101 Fällen, drei bis fünf Monate bei 152, sechs bis acht Monate bei 128 und neun Monate bis 1 Jahr bei den übrigen 100 Patienten. Diejenigen Fälle, bei denen die Zeit zwischen Auftreten des ersten Krankheitszeichens und der Hospitalisierung sechs Monate überschreitet, sind im allgemeinen inoperabel.

Bezüglich des Lebensalters ist der Prozentsatz der Inoperabilität um so mehr erhöht, wie der Kranke jung ist. Unter den operierten Patienten fand man eine Überlebensziffer von 38% bei denen im Alter zwischen 46 und 65 Jahren, während sie bei Kranken unter 45 Jahren nur 19% betrug. Seine jüngsten persönlichen Erfahrungen, nämlich während der Jahre 1955 bis 1958, sammelte der Autor an 73 radikalen Pneumektomien mit einer postoperativen Mortalität von 23,2% in den ersten drei Monaten. 26 radikale Lobektomien hatten eine Mortalität von 8,2%. In derselben Zeit wurden 39 Probe-Thorakotomien durchgeführt, deren Mortalität 12,3% betrug. 50% der in diesen 3 Jahren Operierten starben im ersten Jahr und 10% im zweiten Jahr nach dem Eingriff. Der Rest, nämlich 40%, hat die größeren Chancen, die Operation 5 Jahre zu überleben. In der Tat spricht die laufende Beobachtung der Statistik dafür, daß der Patient leicht eine Zeit von 5 Jahren erreichen kann, wenn er 2 Jahre nach dem Eingriff überlebt.

Gefrorene Organkulturen

Das Problem der homologen Gewebstransplantate gewinnt neu an Interesse, insbesondere auf chirurgischem Gebiet, wo man auf Grund der neuesten technischen Fortschritte hofft, Gewebe oder ganze Organe mit ständig weniger Schwierigkeiten transplantieren zu können.

A. Aureggi, E. Alati u. E. Blasucci (3) von der Chirurgischen Klinik Rom haben die Möglichkeiten der Proliferation von Nierenzellen eines Affen untersucht, die, nachdem sie in Kälte konserviert waren, als Kultur angelegt wurden. Die Kulturen wurden aus gefrorenen Nieren des Macacus rhesus hergestellt, die sehr schnell auf —76° C abgekühlt und eine Woche lang bei —35° C konserviert wurden.

Der morphologische Aspekt dieser Zellen ist vollkommen normal und ihr Stoffwechsel kaum verlangsamt. Ohne exakte quantitative Angaben machen zu können, betonen die Autoren, daß nur eine Minorität von Zellelementen weiterlebt und die Kulturen abgibt, die sich dann aber in keiner Weise von jenen unterscheiden, die man aus den Organen erhält, die nicht einer schnellen Abkühlung unterworfen wurden. Selbst wenn man die Konservierungslösung dem Gewerbstyp so gut wie möglich anpaßt, wird man keine befriedigenderen Ergebnisse in quantitativer Hinsicht erzielen.

Die operative Behandlung der Lungentuberkulose.

L. Biancalana (4) Turin, legte auf der jährlichen Tagung für Phtisiologie eine Statistik vor, der die Untersuchung und Beobachtung von 602 lungenresezierten tuberkulösen Kranken zugrunde liegt.

45% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation ein positives Sputum, 15% waren bis zum Eingriff negativ geworden. Die Operation führte zur Heilung bei: 99% der negativen Kranken, die auf Antibiotika ansprachen, 84% der positiven Patienten, die auf Antibiotika ansprachen, 96% der partiell auf Antibiotika resistenten Patienten und 40% der positiven, vollkommen resistenten Patienten. Diejenigen Kranken, die vollständig gegen Antibiotika resistent waren, wiesen in 72% der Fälle postoperative Komplikationen auf, die partiell Resistenten in 15% der Fälle.

Die postoperativen Komplikationen bei Patienten, die auf Antibiotika ansprachen, betrugen 22% für die positiven und 6% für die negativen. Diese vom Autor gegebenen Daten sind sehr signifikant, da sie aufzeigen, wie sich der Prozentsatz der Heilungen von 92% und der Mortalität von 2,2% bei den Patienten, die auf Antibiotika ansprechen und negativ sind, verändert, und zwar in einem Prozentsatz von 40% Heilungen und 44% Mortalität bei vollständig resistenten Patienten.

Die Segmentektomie mit intaktem Parenchymrest verändert die Atemfunktion nicht erheblich. Bei der Pneumektomie (außer der vorzeitigen Schädigung durch Lungenamputationen und Veränderungen der anderen Lunge) muß man an die Gefahr eines später hinzukommenden Cor pulmonale denken.

Von den postoperativen Komplikationen sei speziell noch das Tuberkulose-Rezidiv erwähnt. In der diesbezüglich untersuchten Statistik fanden sich bei einer Gesamtzahl von 602 Fällen 59 Fälle, d. h. ein Prozentsatz von 9,7. Als Rezidiv bezeichnet der Autor neben dem Positivwerden der bakteriologischen Untersuchung das Auftreten von radiologisch nachweisbaren aktiven Krankheitsherden. In der vorgelegten Statistik nimmt die Häufigkeit der Rezidive mit der Zeit ab. Im 1. Jahr beträgt sie 4,6%, im 2. und 3. Jahr 2% und 1% im 4., 5. und 6. Jahr.

Bei 70% der Rezidive konnte der tuberkulöse Prozeß zum Stillstand gebracht werden. Ihre Prophylaxe basiert auf einer rationellen präoperativen antibiotischen Therapie, auf einer ständigen Kontrolle und auf der postoperativen Behandlung. Der Operierte sollte in einem Sanatorium oder besser noch in einem klimatischen Institut für Rekonvaleszenten über 6 Monate beobachtet und die antibiotische Therapie über 2 Jahre fortgesetzt werden.

Die Resultate der chirurgischen Behandlung wurden vom Autor unterteilt nach: Alter des Patienten, Dauer der Krankheit, ob positiver oder negativer Befund des Sputums, Resistenz der Bazillen auf Antibiotika, Zustand der Bronchien und Herz und Kreislaufverhältnisse.

Die Radioisotopen in der funktionellen Symptomatologie der Leber und des Verdauungsapparates

L. Antignetti, O. Ferrini u. M. Bestagno (5) haben eine ausgedehnte Untersuchung über die angewandten Methoden der Radioisotopen auf dem Gebiet der klinischen Diagnostik und insbesondere in der funktionellen Symptomatologie des Verdauungsapparates unternommen.

Der erste Teil dieser Untersuchung bezieht sich auf die quantitative und qualitative Beurteilung der Verdauung und die Absorption von mit Jod^{131} markierten Fetten. Durch diese Technik können Verdauung und Absorption sowohl direkt mittels einer einfachen und exakten Methode gemessen werden, die auf der Bestimmung der fäkalen Radioaktivität beruht, als auch indirekt durch Messung des Radioaktivitätsgrades in Blut und Urin. Diese Bestimmungen wurden mit markiertem Trioleïn und Oleïnsäure durchgeführt. Die kombinierte Anwendung dieser Fettsäure mit einem Triglyzeringemisch zeigte sich besonders nützlich in der Differentialdiagnostik zwischen der Steatorrhoe auf Grund einer Fettverdauungsstörung und der Steatorrhoe durch eine primäre Anomalie der intestinalen Absorption.

Auf analogen Prinzipien ist die Anwendung von radiomarkierten

Proteinen aufgebaut, die zur Untersuchung von Eiweißverdauungsstörungen dienen. Der Wert dieser Untersuchung ist hinsichtlich der Spezifität und Sensibilität häufig dem des markierten Fettes unterlegen.

Die Anwendung von Radioisotopen zum Studium der Leberfunktion ist außerordentlich interessant, wenn man die Forschungsmöglichkeiten über die Funktion des Parenchyms und der Zirkulation dieses Organs betrachtet. Das Ausscheidungsvermögen von kolorierten Substanzen wurde mit einem Jod^{131} markierten Bengalrosa untersucht, das beachtliche Vorteile gegenüber dem klassischen Test mit BSP durch die geringere Dosierung aufweist. Bei Kontrolluntersuchungen ergab sich ein Übereinstimmen des BSP-Testes mit dem anderen. Zur weiteren Untersuchung der Leberfunkion gaben die Autoren Injektionen von radioaktiven Kolloiden. Dabei steht die Schnelligkeit, mit der diese Substanzen eliminiert werden, in direkter Beziehung mit der Leistungsfähigkeit der Zirkulation.

Schrifttum: 1. Actis-Dato, A., de Giorgi, E.: Minerva cardioangiol., Jan. 1960. — 2. Valdoni, P.: Progr. med., 15. Jan. 1960. — 3. Aureggi, A., Alati, E., Blasucci, E.: Gazz. int. Med. Chir., 29. Febr. 1960. — 4. Biancalana, L.: Minerva med., 31. Jan. 1960. — 5. Antignetti, L., Ferrini, O., Bestagno, M.: Minerva Nucl., Febr./März 1960.

Buchbesprechungen

Julius Grober: **Klinisches Lehrbuch der physikalischen Therapie.** 3. verb. Aufl., bearbeitet v. W. Amelung, G. Boehm, H. Drexel, J. Grober, D. v. Keiser, S. Koeppen, U. Schneider, W. Schultze, F. E. Stieve. 442 S., 276 z. T. farbige Abb. im Text, G. Fischer Verlag, Jena, 1960, Preis Gzln. DM 37.75.

Der Senior der deutschen Physikotherapeuten, Prof. Grober, Jena, hat uns mit vorliegendem Buch, seinem „Lehrbuch der physikalischen Therapie", nun schon die 3. Auflage vorgelegt. So wie in den früheren Auflagen hat der Herausgeber es auch jetzt wieder verstanden, acht bekannte Wissenschaftler auf dem Gebiete der physikalischen Therapie als Mitarbeiter zu gewinnen. Die Darstellung des Stoffes der einzelnen Kapitel ist hier den Autoren ausgezeichnet gelungen. Besonders hervorheben möchte ich die Ausführungen über Lichttherapie von W. Schultze, Gießen, ohne damit die Wiedergabe der anderen Autoren herabsetzen zu wollen. Das Buch umfaßt folgende Kapitel: Massage (Grober), Krankengymnastik (Schneider), Pneumotherapie (Stieve), Elektrotherapie einschl. Kurzwelle und Ultraschalltherapie (Koeppen), Hydro- und Thermotherapie (Drexel), Lichttherapie (Schulte), Röntgentherapie (Keiser), Therapie mit radioaktiver Strahlung (Keiser), Klimatotherapie (W. Amelung), Balneotherapie (Boehm u. Grober). Einzelheiten müssen im Original nachgelesen werden. Leider vermisse ich das in der 1. Auflage von meinem verehrten Lehrer Strasburger geschriebene und praktisch so wichtige Kapitel über Radiumemanation. Die Ausstattung des Buches ist vorzüglich. Wir müssen Herrn Grober für die Mühe um die Herausgabe dieser 3. Auflage dankbar sein.

Prof. Dr. med. *Heinrich Lampert*, Höxter/Weser

Antibiotica et Chemotherapia. Herausgeg. von O. Gsell, Vol. 7: Kortikosteroide und Infektion, Teil I. 374 S., 52 Abb., S. Karger Verlag, Basel-New York, 1960, Preis Gzln. DM 64,—.

Die Kortikosteroide sind nicht mehr aus dem therapeutischen Rüstzeug des Klinikers wegzudenken: Manches Menschenleben konnte dank ihrer Anwendung gerettet werden. Es ist deshalb besonders zu begrüßen, daß im Rahmen der „Antibiotica et Chemotherapia" auch ein Band fast ausschließlich den Kortikosteroiden gewidmet wurde. Die kundige Hand Nehers zeichnet das Bild der Chemie der Kortikosteroide. Long hat die unterschiedliche Ansprache von Tier und Mensch auf die Zufuhr von Kortikosteroiden und deren Wirkungsweise auf die Infektresistenz dargestellt. Falsche Analogieschlüsse zwischen den Auswirkungen dieser Hormone im Tierversuch und bei ihrer Anwendung am Menschen werden aufgezeigt und die oft segensreiche antitoxische und antiallergische Wirkung dieser Therapie im akuten Stadium bakterieller Infektionen wird hervorgehoben. Auch die qualitativen Unterschiede der ACTH- und Cortisonanwendung werden dargelegt. Die breiten Möglichkeiten der klinischen Verwendung der Kortikosteroide bespricht. Rentchnick in einem sehr umfangreichen Kapitel. Das Für und Wider erfährt zuerst bei experimentellen bakteriellen und Virusinfektionen eine einleuchtende Darstellung, und wird dann bei den Erkrankungen des Menschen in gesonderten Abschnitten aufgezeigt. Aus dem umfassenden Abschnitt über die Wirkungsweise der Kortikosteroide seien nur die wichtigsten (Einfluß auf Entzündungsprozesse, auf Antikörperbildung, Phagozytose und allergische Reaktionen) herausgegriffen. Unter den Vorschlägen über das Verhalten bei Einsetzen einer Viruserkrankung im Laufe einer Medikation mit Nebennierenrindensteroiden erscheint die Empfehlung eines kurzfristigen Ersatzes derselben durch Desoxycorticosteron besonders beachtlich. Hierdurch soll für den Organismus Zeit zur Antikörperbildung gegen das betreffende Virus gewonnen werden. Gewisse Überschneidungen dieses Kapitels mit dem Abschnitt von Robinson über Nebennierensteroide und Infektresistenz ließen sich nicht vermeiden. Der Kortikoidtherapie der Virushepatitis und der posthepatitischen Erkrankungen wird von Zollikofer auch auf Grund eigener Erfahrungen eine eingehende Bearbeitung gewidmet. Die interessanten Möglichkeiten der Anwendung von Rindensteroiden und Antibiotika bei den verschiedenen Formen der Tuberkulose werden von Mlczoch gesichtet. Spiegel-Adolf bespricht in einem nicht ganz zum vorigen Thema gehörigen Abschnitt über Antibiotika in Beziehung zum Liquor cerebrospinalis verschiedene den Kliniker interessierende Fragen z. B. über deren Nachweis oder die Höhe des Antibiotikaspiegels bei verschiedener Anwendungsweise. Die Anschaffung des Buches ist jedem zu empfehlen, der sich über den neuesten Stand der Erforschung und Anwendung der Kortikosteroide orientieren will.

Dr. med. W. *Ehrengut, München*

Das **Fischer Lexikon** — Medizin 1, Medizin 2, Medizin 3. Herausgeber: Fritz Hartmann, Johannes Lingbach, Rudolf Nissen, Hans Schaefer. Bd. 1: 370 S., Bd. 2: 377 S., Bd. 3: 355 S., Fischer-Bücherei, K. 9, Frankfurt a. M. und Hamburg, 1959. Preis je Band: DM 3,30.

In einer Zeit, in der es kaum ein Gebiet des Lebens gibt, zu dem die Wissenschaft nicht irgenwie Stellung nimmt, wünscht die Allgemeinheit über das hinaus, was die Tageszeitungen von den großartigen Fortschritten der Medizin melden, Näheres zu hören von den Problemen der allgemeinen und speziellen Biologie und Pathologie, insbesondere von Vererbung, von Gesunderhaltung und Krankheit und allem, was hierher gehört.

Man mag das, was man hierüber in Tageszeitungen und Illustrierten zu lesen bekommt (besonders wenn es, wie oft in diesen letzteren, mehr der Befriedigung der Sensationslust als sachlicher Unterrichtung dient), ablehnen, aber eine Darstellung dessen, was auf diesem Gebiet die breite Öffentlichkeit sich wünscht, ist sicher nur nützlich, sofern dies in leicht verständlicher Form und von hervorragenden Fachgelehrten geschieht.

Der rührige Verlag *„Fischer* Bücherei, Frankfurt/Main", hat es unternommen, seine Sammlung „Enzyklopädie des Wissens" durch 3 Bände mit dem Titel: Medizin 1, 2, 3 in der Größe der *„Fischer* Lexika" zu erweitern. In ihnen, die einen Umfang von fast 1100 Seiten haben, findet man so ziemlich alles, was mit dem Schlagwort Medizin und Grenzgebiete umrissen werden kann.

Die Herausgeber haben sich als Mitarbeiter für die verschiedenen Gebiete hochangesehene Gelehrte gewonnen, so daß jedes von ihnen von einem besonders erfahrenen Fachmann bearbeitet ist. Unter den 62 Mitarbeitern finden sich Namen von internationalem Klang.

Es ist im Rahmen eines kurzen Referats nicht möglich, einen auch nur einigermaßen erschöpfenden Überblick über die zahlreichen Themen zu geben, die hier ausgewählt wurden. Zunächst sei nur das eine gesagt, daß in den beiden ersten Bänden allgemeine Fragen in den Vordergrund gestellt wurden, so z. B. die nach „Arzt und Patient", die Frage des Alterns, dann werden Begriffe erläutert wie Prognose, Krankheitsverhütung und Rehabilitation, Therapie, weiter allgemein Wichtiges (Versicherungsmedizin, Gesundheitswesen, ärztliche Organisation und vieles andere). Der Band 2 gibt einen Überblick über die Aufgaben, mit denen sich die Fächer beschäftigen, die die Grundlagen der klinischen Medizin darstellen: Anatomie (samt Entwicklungsgeschichte und Entwicklungsphysiologie), Physiologie, physiologische Chemie, Pharmakologie, Toxikologie und andere Disziplinen, die sich als selbständig gewordene Gebiete abgetrennt haben.

Der 3. Band gibt dann Auskunft über die klinischen Disziplinen (innere Medizin, Chirurgie, Frauenheilkunde) und die zahlreichen Fächer, die nicht durch ihre Forschungsarbeit, sondern durch die Fortschritte in der Therapie eigenständig geworden sind. Ein kurzer Blick zeigt hier, welche Fragen zur Zeit, etwa in der inneren Medizin, im Blickpunkt des Interesses stehen, so z. B. die Konstitution in ihren Beziehungen zu den Erbfaktoren, das große Kapitel der Infektionen, deren Überwindung durch den Organismus, in schweren Fällen mit Hilfe der modernen Arzneimittel, die Wirkung der Vitamine und Hormone und nach wie vor die Arteriosklerose.

Jedes Stichwort, unter dem man sucht, ermöglicht den Zugang zu eingehender Unterrichtung; denn das Register ist von erstaunlicher Reichhaltigkeit. Wer sich dann eingehender informieren möchte, findet in einer umfangreichen Bibliographie alles, was er wünscht.

Die einzelnen Artikel sind durch Abbildungen, die alles Wesentliche in einfacher Form darstellen, wirkungsvoll verdeutlicht.

Wenn man die 3 Bände durchgesehen hat, aus der Hand legt und überdenkt, so sagt man sich, daß hier in einer großartigen Fülle all das, was zur Medizin irgendwie Beziehungen hat (nicht zuletzt zum Problem des Lebendigen), aus der Sicht von heute vorzüglich dargestellt ist. Zugegeben, daß das eine oder andere für den Nichtmediziner schwierig zu verstehen ist, aber schließlich greift ja meist wohl nur der an einer wissenschaftlichen Darstellung Interessierte nach einem Werk wie diesem; und wenn er eifrig sucht, findet er über den gleichen Gegenstand bald hier, bald dort Aufklärung und wird schließlich vorzüglich unterrichtet. Aber auch der Mediziner wird erfreut feststellen, daß er sich über Fragen, die ihm nicht mehr geläufig sind, vortrefflich unterrichten kann.

So wird auch dieses jüngste Werk aus dem rührigen Verlag seinen Weg machen.

Prof. Dr. med. *Wilhelm Stepp*, München

Gerhard Stroomann: **Aus meinem roten Notizbuch.** Ein Leben als Arzt auf Bühlerhöhe. Aus dem Nachlaß zusammengestellt und herausgegeben von Heinrich W. Petzet. 256 S., Societätsdruckerei Frankfurt a. M., 1960, Preis Gzln. DM. 19,80.

„Biographische Notizen eines Arztes können etwas zum Aufleuchten bringen, was selbst die großen Psychologen nicht vermögen. Der Arzt hat mit Menschen die Stunden des Leids durchgemacht und mit ihnen die Sprache des Leids gesprochen." Weise Worte von Stroomann. Es ist die Sprache des Leidens und des Mitleidens, mit der der Arzt nicht aufhört zu reifen, bis an sein Lebensende: der berufene Arzt.

Auf die Frage seines Schuldirektors, was er zu studieren gedenke, hatte der junge Stroomann einst geantwortet: Literatur. Aber dann hat er doch die unmittelbare menschliche Beziehung vorgezogen, die des ärztlichen Helfers in den Nöten des Menschen. Das Leben hat es gefügt, daß er beide Neigungen, beide Begabungen in glücklicher Weise vereinigen konnte.

Das rote Notizbuch ist keine Autobiographie. Vielleicht war einmal eine solche geplant, dann aber gewiß nicht nach dem Muster und im Stil der bekannten unserer klinischen Klassiker, auch ganz anders als die Jugenderinnerungen seines Landsmannes *Kußmaul*, der seine große Laufbahn in Kandern als Arzt begann, wo Stroomann als Arztsohn 1887 zur Welt kam. Neunzehntes und zwanzigstes Jahrhundert hätten sich gegenübergestanden, dort das Ausklingen der Romantik in das friedliche naturwissenschaftliche Zeitalter, hier die stürmische technische Periode der letzten fünf Jahrzehnte. Was wir bei Stroomann finden sind Fragmente, die der Herausgeber in Verbindung mit der Lebens- und Arbeitsgefährtin Stroomanns aus dessen Nachlaß verständnis- und pietätvoll ausgewählt hat, Bruchstücke aus einem Mosaik von veröffentlichten und nichtveröffentlichten Schriften, scharfen Beobachtungen und Berichten, persönlichen Erinnerungen und literarischen Kritiken, Aphorismen und nachdenklichen Reflexionen. Sie steigern sich hier und da zu poetischen Ausdrucksformen, zu einer Art von „poèmes en prose", wie in dem Erleben „Im Spital" oder in der feinen, im Faksimile wiedergegebenen Definition der „Krankheit". In unmittelbaren Eindrücken spiegelt sich das Poetische und das Prosaische des ärztlichen Alltags. Manche Urteile mögen der Augenblicksstimmung entsprungen sein und den Leser zum Widerspruch reizen (über *Kräpelin*, über *Karl Jaspers* z. B.), andere wieder sind um so interessanter, da sie aus persönlicher und ärztlicher Berührung hervorgingen.

Im Hintergrund des Ärztlichen und des Literarischen steht das wechselvolle Geschehen von 50 Jahren deutscher Geschichte. Wir gewahren noch den Abglanz der „belle époque", der Zeit vor dem ersten Weltkrieg, in der Stroomann in die *Romberg*sche Klinik in München eintrat. Aber bald fielen die ersten Opfer, die er liebte, *Trakl*, *Stadler*, auch *Marc* und *Macke*, Sterne des Expressionismus, die nicht ohne Einfluß auf Stroomann gewesen sind. Seine Ausdrucksweise, sein eigenwilliger Stil könnten dafür zeugen. Doch klingen auch noch spät die Töne der Wilhelminischen Zeit immer wieder durch. Zu führenden Männern der Weimarer Republik tritt er als Arzt in nahe Beziehung, es folgen die dreißiger Jahre, der zweite Krieg erscheint in einzelnen Personen, und endlich folgt die fruchtbare Nachkriegszeit, die den Ruf der Bühlerhöhe als ärztliches und schöngeistiges Zentrum weithin verbreitete. „Ich habe versucht, eine reine Sache auf Bühlerhöhe zu tun."

Als Gerhard Stroomann 1920, nach siebenjähriger Mitarbeit, die streng-akademisch geordnete Klinik *Rombergs* verließ, hatte ihm der Schreiber dieser Besprechung, der schon vor dem ersten Krieg sein Zimmernachbar im ehrwürdigen Krankenhaus l. d. Isar gewesen war, im Kreis der Kameraden die Abschiedsworte zu sprechen: „Sie verlassen eine sichere Burg und stellen sich dem Leben in freier Bahn, aber wir wissen, Sie werden sich einen neuen schönen Bau errichten, im eigenen Stil." Wer könnte — auch ohne das würdige Vermächtnis des roten Büchleins — daran zweifeln, daß ihm dies gelungen ist.

Prof. Dr. med. *Ph. Klee*, Wuppertal

KONGRESSE UND VEREINE

9. Deutscher Kongreß für ärztliche Fortbildung in Berlin vom 8. bis 12. Juni 1960

W. Wilbrandt, Bern: **Physiologie und Pharmakologie der Kortikosteroide.**

Die NNR-Hormone werden offenbar sehr rasch im Gewebe abgebaut, z. T. im Harn ausgeschieden, vorwiegend in gekoppelter Form. Ihre Bedeutung für Situationen akuter Beanspruchung im Sinne eines „Stress" macht ihre hohe Umsatzgeschwindigkeit nicht nur verständlich, sondern läßt diese geradezu als unentbehrlich erscheinen. — Die eine Zeitlang vorherrschende Meinung, daß die charakteristische Wirkung der Rindenhormone auf Natrium und Kalium im wesentlichen durch die renalen Effekte der Natriumretention und der Kaliumausscheidung zurückzuführen sei, hat sich inzwischen als unzutreffend erwiesen. Es zeigte sich, daß Mineralokortikoide sowohl im Schweiß als auch im Speichel ähnlich wie im Harn die Natriumkonzentration und die Kaliumkonzentration steigern. Die Wirkung der Rindenhormone geht über den Bereich der Drüsenfunktion hinaus, und es ist sehr wahrscheinlich, daß diese an der Niere, an anderen Drüsen sowie an Zellmembranen verschiedener Organe, die nicht Drüsencharakter haben, gemeinsame Elemente besitzen. — Die Tatsache, daß die Lebensnotwendigkeit der Rindenhormone offenbar in ihren Elektrolytwirkungen begründet ist und daß Glukokortikoide in qualitativ gleicher Weise wie Mineralokortikoide lebenserhaltend wirken, deutet auf die Möglichkeit, daß das gesamte Element in bestimmten Ionenwirkungen zu suchen ist, doch fehlen bislang Ansatzpunkte für eine unitarische Deutung der Grundwirkungen der Rindenhormone.

H. E. Bock, Marburg: **Die Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Nebennierenrindenhormonen.**

Es wird oft nicht berücksichtigt, daß NNR-Hormone auch temperatursenkend wirken. Dadurch kann es schwierig sein, bei gleichzeitiger Steroidtherapie den Erfolg anderer therapeutischer Maßnahmen zuverlässig zu beurteilen. Aus praktischen Gründen ist eine deutliche Trennung des entzündlichen Rheumatismus von seinen degenerativen Formen erforderlich. Denn die letzte Form eignet sich nicht für eine Steroidtherapie — höchstens wenn entzündliche Erscheinungen nachweisbar mit im Spiele sind. Wenn der Arzt Steroidtherapie treibt, dann muß er auch konsequent bleiben, und wenn während dieser Zeit Fokalsanierung getriebeen wird, dann ist zuvor ein 10tägiger Penicillinschutz zur Niederhaltung der Streptokokken erforderlich. Bis heute läßt sich nicht klar entscheiden, ob durch eine Steroidbehandlung des rheumatischen Fiebers eine spätere Klappenerkrankung vermieden werden kann, denn bis zu deren Manifestierung können 10 oder 20 Jahre vergehen. — Bei der chronischen Polyarthritis ist eine Langzeittherapie erforderlich, wobei es darauf ankommt, stets unter der *Cushing*-Schwellen-Dosis zu bleiben. Man schwächt weder die Salizylat- noch die Pyramidontherapie, wenn man gleichzeitig Rindenhormone gibt; allerdings muß Aspirin genügend hoch dosiert werden. Kombinationspräparate haben in der Rheumatherapie ihre Berechtigung, ebenso wie das Resochin.

H. Teller, Berlin: **Probleme der Griseofulvintherapie.**

Nagel- und Haarmykosen stellen die Hauptindikationen dieses neuen Antibiotikums dar. Um Mißerfolge und Rezidive zu vermeiden, muß die Griseofulvintherapie so lange fortgesetzt werden, bis sämtliche Erreger beseitigt und das erkrankte Keratin völlig ersetzt ist, was bei Nagelmykosen ein halbes Jahr und länger dauern kann. Auf den klinischen Blick kann man sich hier nicht verlassen; erst wenn mindestens zwei Pilzkulturen negativ ausgefallen sind, darf man die Therapie absetzen. — Die anfängliche Unsicherheit in Dosierungsfragen ist inzwischen beseitigt. Der Vortragende empfiehlt (in Übereinstimmung mit anderen Autoren) 1,0 Likuden für den Erwachsenen und 0,5 für Kinder als durchschnittliche Tagesdosis. — Die Verträglichkeit des Mittels wird allgemein als gut bezeichnet; höchstens bei Beginn der Behandlung werden manchmal leichtere Kopfschmerzen, Verdauungsstörungen oder flüchtige Albuminurien beobachtet, doch zwingen diese nicht zum Absetzen der Therapie.

K. Sell, Neutrauchburg/Allgäu: **Chiropraktik.**

Diese inzwischen vielfach bewährte Methode gehört in die Hand des Arztes; denn die Erfahrung zeigt, daß Laienbehandler oft einen erstaunlichen Mangel an Verantwortungsgefühl haben und sogar Krankheiten wie Krebs und Tbk mit dieser Methode anzugehen versuchen. Jeder Chiropraktiker hat sich einer subtilen Diagnostik zu bedienen, wozu auch eingehende Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule gehören. Ohne Fahndung nach eventuellen Gegenindikationen darf keine manuelle Wirbelsäulentherapie getrieben werden. S. hält die Zeit für gekommen, daß die Chiropraktik auch von der wissenschaftlichen Medizin anerkannt wird.

M. Hackenbroch, Köln: **Kritisches zur Chiropraktik.**

Wenn die Chiropraxis vielerorts abgelehnt wird, so sind daran ihre Anhänger nicht unschuldig, weil sie sich vielfach einer verwirrenden Nomenklatur bedienen und mit fragwürdigen Argumenten arbeiten, etwa derart, die Chiropraxis sei ein Mittelding zwischen Wissen, Philosophie und Kunst. Niemand zweifelt, daß die Wirbelsäule mit ihren vielen Gelenken mannigfaltigen Abnutzungserscheinungen ausgesetzt ist. Doch steht die Idee der Subluxation und Fixierung der kleinen Wirbelgelenke noch immer nicht auf sicheren Füßen. Das manuelle Repositionsverfahren, das nach Darstellung von H. mit dem in der Orthopädie üblichen Redressement vieles gemeinsam hat, könnte — maßvoll und unter strenger Indikation angewandt — das therapeutische Rüstzeug der Orthopädie bereichern.

H. G. Rietschel, Herford: **Positives und Negatives zur Zellulartherapie.**

Der Meinungsstreit über den Wert der *Niehans*-Methode hält noch immer an. Es läßt sich sowohl experimentell als auch klinisch nachweisen, daß verschiedene Zellarten die Stoffwechselaktivität in ganz unterschiedlichem Maße steigern. Eine spezifische Wirkung von Zellinjektionen, wie sie der ursprünglichen Konzeption von *Niehans* entspricht, läßt sich nicht nachweisen, wohl aber ein allgemeiner Revitalisierungseffekt, der „sich wie ein roter Faden durch die ganze Zellulartherapie zieht". — Die Untersuchungen an der Kölner Klinik (von *Schulten* u. *Kanzow*), wonach Zellinjektionen nicht mehr zu leisten vermögen als Plazebopräparate, sind nach Ansicht des Vortragenden nicht beweiskräftig, weil sie erstens an einer viel zu geringen Patientenzahl durchgeführt wurden und weil es sich zweitens nicht um einen doppelten Blindversuch gehandelt haben kann, da der injizierende Arzt leicht unterscheiden konnte, ob in der Spritze eine Zellaufschwemmung oder ein Scheinpräparat enthalten war.

U. Kanzow, Köln: **Kritisches zur Zellulartherapie.**

Die erfolgreiche Übertragung von Knochenmarkszellen auf schwer strahlengeschädigte Menschen ist ein Sonderfall und hat mit der eigentlichen Zellulartherapie nach *Niehans* wenig gemeinsam, zumal sie nicht mit heterologen, sondern mit homologen Zellen durchgeführt wird. Eine Antikörperbildung ist nach den meisten Zellinjektionen nachweisbar und bei Verwendung bestimmter Zellarten auch eine deutliche Hormonwirkung, doch fragt es sich, ob solche Effekte wirklich erwünscht sind bzw. ob man sie nicht mit einfacheren und harmloseren Methoden erreichen kann. Die Nachprüfung der *Abderhalden*schen Abwehrreaktion, mit deren Hilfe man erkennen soll, welche Organe im Körper erkrankt sind, gab nach der Darstellung von K. ein völlig negatives Egebnis.

K. Petzelt, Hannover: **Zur Indikation und Planung von Schutzimpfungen unter Berücksichtigung des Impfschadenproblems.**

Nach wie vor ist eine Schutzimpfung indiziert bei: Tuberkulose, Diphtherie, Keuchhusten, Tetanus, Pocken und Kinderlähmung. Gegen Typhus, Paratyphus und Tollwut braucht nur in Ausnahmefällen bzw. bei exponierten Personen geimpft zu werden; auf eine Scharlach-

impfung kann im allgemeinen verzichtet werden, zumal sie sich als wenig wirksam erwiesen hat. Bei 12% der schulpflichtigen Kinder fällt die Tuberkulinreaktion positiv aus, weshalb eine generelle BCG-Impfung sehr zu empfehlen ist; diese gibt einen Schutz von etwa 5 Jahren und verhindert in 80% eine Tbk-Infektion. Durch eine fachgerechte intrakutane Injektion lassen sich die relativ seltenen (0,30%) Abszeßbildungen nach BCG-Impfung fast immer vermeiden. — Eine weitere Durchimpfung der Bevölkerung gegen Diphtherie scheint geboten, da niemand voraussagen kann, wie lange die derzeit günstige Situation bestehenbleibt. — Da der Keuchhusten auf Antibiotika schlecht anspricht, behält die Schutzimpfung ihren Wert, zumal die Mortalität (300 Todesfälle bei 40 000 Erkrankungen jährlich) nicht unbeträchtlich ist. Eine Gefahr zerebraler Komplikationen besteht bei der Keuchhusten-Vakzination praktisch nicht. — P. setzte sich nachdrücklich für eine generelle aktive Tetanus-Immunisierung ein, da Seruminjektionen bekanntlich mit mancherlei Mängeln behaftet sind und den Arzt immer wieder vor schwierige Gewissensentscheidungen stellen. — Über Notwendigkeit und Nutzen einer Polio-Schutzimpfung gibt es heute keine Diskussion mehr. Die schwache Impfbeteiligung in der Bundesrepublik, die durchschnittlich nur etwa 20% beträgt, ist allerdings zu bemängeln. Solange keine ausreichenden Prüfungs- und Herstellungsbedingungen existieren, kommt eine breite Anwendung der Lebendvakzine hierzulande nicht in Betracht; Berlin war in dieser Hinsicht ein Sonderfall. Das in Schweden empfohlene Vorgehen, Kleinstkindern zunächst eine Grundimmunisierung mit einem Mehrfach-Impfstoff, der abgetötete Polio-Viren enthält, zu geben und später im Alter von 4—5 Jahren eine Verstärkung des Impfschutzes durch Lebendvakzine folgen zu lassen, hält P. für einen gangbaren Weg.

In der anschließenden Diskussion über Impffragen berichtete Wiesmann, St. Gallen, über seine günstigen Erfahrungen mit der oralen Immunisierung nach *Cox*. Eine Infektion ungeschützter Personen durch Geimpfte ist zwar möglich, scheint aber praktisch keine große Rolle zu spielen, wie die Beobachtungen bei einer Impfaktion zeigen, die 37 000 Personen aller Altersgruppen umfaßte.

A. Loeschke, Berlin, ging u. a. auf die Zwischenfälle im Anschluß an die kürzlich durchgeführte orale Impfaktion in Berlin ein. Das gleichzeitige Auftreten mehrerer Polio-Verdachtsfälle, woraus man eine gewisse Inkubationszeit ableiten kann, spricht für einen Zusammenhang mit der vorausgegangenen Impfaktion. Dagegen sprechen das Fehlen von Lähmungserscheinungen, was auch von F. O. Höring, Berlin, bestätigt wurde, und die Tatsache, daß derzeit in Berlin eine Grippewelle abläuft, die ebenfalls meningitische Erscheinungen im Gefolge haben kann.

Wert oder Unwert der Berliner Impfaktion wird erst in einigen Monaten klar zu übersehen sein. Hierbei fallen dem Virologen wichtige und umfangreiche Aufgaben zu, wie G. Henneberg, Berlin, betonte.

Dr. med. D. *Müller-Plettenberg*, Wuppertal

Berliner Medizinische Gesellschaft

Sitzung vom 24. Februar 1960

C. Korth, Erlangen: **Hämodynamik und Elektrokardiogramm.** Die Herzentwicklung beim Säugling kann als Paradigma der pathologischen Herzentwicklung beim Erwachsenen angesehen werden. Die Gewichtsrelation zwischen rechtem und linkem Ventrikel verhält sich beim Neugeborenen wie 1:1. Im Verlauf des 1. Lebensjahres kommt es zum Abbau der physiologischen Rechtshypertrophie und zum Aufbau der physiologischen Linkshypertrophie. Am Ende des 1. Lebensjahres ist das Verhältnis nicht mehr 1:1, sondern bereits 1:2. Die Gewichtsrelation entspricht den Verhältnissen wie beim Erwachsenen. Das Neugeborenen-Ekg zeigt eine starke Rechtshypertrophie, beim 1j. Kind gleicht das Ekg dem normalen Ekg des Erwachsenen. Zwischen den physiologischen Grenzfällen liegen elektrokardiographische Übergangsbilder, die eine „Doppelhypertrophie" zeigen, d. h. einen noch nicht vollendeten Abbau der physiologischen Rechtshypertrophie und einen ebenso verzögerten Aufbau der physiologischen Linkshypertrophie. Entwickelt sich bei einem Erwachsenen mit normalen Gewichtsrelationen des rechten und linken Herzens eine Rechtshypertrophie, dann werden ähnliche Stadien der Doppelhypertrophie durchlaufen, mit anderen Worten: Die physiologische Linkshypertrophie wird von der zunehmenden pathologischen Hypertrophie des rechten Ventrikels noch nicht eindeutig überflügelt.

Das Bild des Kammer-Ekg wird in den Brustwandableitungen wesentlich von der Gewichtsrelation der beiden Ventrikel bestimmt. Man kann mit Hilfe des Ekg zeigen, welcher Ventrikel und in welchem Maße er überlastet ist, was zur Beurteilung der Hämodynamik entscheidend wichtig ist. Von besonderem Werte sind Verlaufsbeobachtungen. Die Umstellung der Hämodynamik läßt sich elektrokardiographisch besonders gut verfolgen. Die Aufzeichnung der Doppelhypertrophie in Form einer Kurve läßt den Antagonismus von rechts und links gut erkennen, was an einer Reihe von konkreten Beispielen gezeigt wurde.

F. Matzdorff: Berlin: **Rheographische Untersuchungen zur Beurteilung peripherer Gefäße.**

Die Rheographie wurde 1945 von *Holzer, Polzer* u. *Marko* eingeführt und von *Kaindl* (1954) zur Beurteilung peripherer Gefäße benutzt. Sie beruht auf der Registrierung elektrischer Widerstandsänderungen in einem Teil des Körpers, für die von dem Vortr. der von *Schuhfried* entwickelte Doppel-Rheograph benutzt wurde. Für die rheographische Untersuchung peripherer Gefäße kommt die Längs- und Querrheographie in Frage. Im Verlauf eines Jahres wurden bei 180 Patienten etwa 1400 Rheogramme aufgenommen. Die Einzeluntersuchung erfordert etwa 10 Minuten Dauer, also ebensoviel wie die Anfertigung eines Oszillogramms. Zur Beurteilung wurden neben dem körperlichen Untersuchungsbefund das Oszillogramm sowie die Röntgenarteriographie und der evtl. Sektionsbefund der Gefäße zum Vergleich herangezogen. Bei der Längsrheographie wurden bei allen Untersuchungen sowohl Oberschenkel wie Unterschenkel und Füße bzw. die entsprechenden Abschnitte der oberen Extremität getrennt untersucht. Bei der Gegenüberstellung von Längsrheogrammen gefäßgesunder Patienten von solchen mit erheblicher Arteriosklerose zeigte sich deutlich die stärkere Verminderung der Amplitude, der flachere Kurvenanstieg, der breitere und abgerundete Kurvengipfel, das Fehlen der Nachwellen und die Verspätung des Kurvenanstiegs der schlechter durchbluteten Extremität.

Die Querrheographie soll nach *Kaindl, Polzer* u. *Schuhfried* eine genaue Lokalisation der Gefäßverschlüsse ermöglichen, doch wurden im Gegensatz zu den Wiener Autoren von dem Vortr. keine für die Klinik brauchbaren Rheogramme hergestellt. — Die Amplitude des Rheogramms zeigt die Größe der Widerstandsänderung im Meßbereich an. Durch Vergleich mit einer eingestreuten Eichzacke kann diese genau bestimmt werden. Die Amplitude ist durch die Summe der pulsatorischen Querschnittsänderungen aller Gefäße im Meßbereich bestimmt. Als Meßwert dient der rheographische Quotient, er wird um so kleiner, je schwerer die organischen Gefäßwandveränderungen sind.

Den Erfolg konservativer therapeutischer Maßnahmen aus dem Rheogramm zu beurteilen, hat mit Vorsicht zu geschehen. Trotz objektiver Besserung, Verlängerung der Gehstrecke und Nachlassen der Schmerzen zeigte sich bei längerer Verlaufskontrolle meist keine Änderung der Kurvenform und des rheographischen Quotienten. Wurde eine solche Kontrolle sogleich im Anschluß an eine intraarterielle Injektion vorgenommen, ließen sich Veränderungen häufig nachweisen. Zeigte sich z. B. nach i.a. Injektionen von Ronicol comp. keine Amplitudenzunahme, war die Prognose des Gefäßleidens schlecht. Nach alloplastischen Gefäßtransplantationen trat häufig Verbesserung bzw. Normalisierung des Längsrheogramms auf.

Die Vorteile des Rheogramms gegenüber dem Oszillogramm sieht der Vortr. vor allem darin, daß das Rheogramm wegen der 5—10mal höheren, am Fuße oft sogar 20mal höheren Ausschläge und der höheren Papiergeschwindigkeit eine wesentlich sicherere Unterscheidung zwischen normal und pathologisch erlaubt. Auch lassen sich mit der rheographischen Methode Finger und Zehen untersuchen, was beim Morbus *Raynaud* und zur Abgrenzung nervöser von organischen Durchblutungsstörungen von Bedeutung ist. Ein weiterer Vorteil der peripheren Rheographie besteht darin, daß man mit ihr relativ einfach den Beginn organischer Gefäßkrankheiten erfassen kann, was sowohl für die Therapie wie für die Begutachtung

von großem Wert ist. Die periphere Rheographie, die ohne Belästigung des Patienten durchgeführt werden kann, kann deshalb als eine Bereicherung der bisherigen diagnostischen Verfahren zur Beurteilung peripherer Gefäße angesehen werden.

Dr. med. *Ilse Szagunn*, Berlin

Ärztegesellschaft Innsbruck

Sitzung vom 17. Dezember 1959

E. Huber, Innsbruck: **Zur medikamentösen Behandlung der Intelligenzstörungen.**

Im Zusammenhang mit der Frage, ob die Intelligenz medikamentös beeinflußt werden kann, wird über einen Versuch berichtet, bei dem 16 Kinder eines Heimes, die unter denselben Lebensbedingungen waren, in 2 Gruppen aufgeteilt und auf Intelligenz und Konzentrationsfähigkeit beurteilt wurden. Es geschah dies durch psychologische Tests und durch Beurteilung durch die Lehrer. Während die eine Gruppe nur die normale Kost erhielt, bekam die andere zusätzlich ein Multivitaminpräparat (Protovit). Es zeigte sich, daß nach einer 5 Monate lang dauernden Versuchszeit weder die Intelligenz noch die testmäßig erfaßbare Konzentrationsfähigkeit sich geändert hatte und daß nur die Beurteilung durch die Lehrer, die allerdings die Versuchsanordnung nicht gekannt hatten, eine bessere Konzentrationsfähigkeit der mit Vitaminen behandelten Kinder ergab. Der Unterschied zur Vergleichsgruppe war jedoch gering und statistisch nicht signifikant.

E. Olbrich, Innsbruck: **Grundsätzliches zum biologischen Experiment.**

Statistik ist die Theorie des induktiven Verfahrens und somit des Experimentierens; daher kann, ja muß sich der Biologe ihrer bedienen. Statistik ist also mehr als bloß die Theorie der quantitativen Behandlung von Kollektiven, denn sie lehrt auch, wie man ein Experiment nach Maßgabe der vorhandenen Mittel am besten plant, um die zu prüfende Hypothese möglichst sicher beurteilen zu können. Diese sollte stets als „Nullhypothese" formuliert werden, da das induktive Verfahren nie die Richtigkeit einer Hypothese beweisen kann, wohl aber mit hoher, frei wählbarer Wahrscheinlichkeit den Schluß gestattet, daß eine Hypothese nicht zutrifft.

Die Meinung vieler Biologen, nach Art der Physiker experimentieren zu müssen, ist grundsätzlich falsch. Der Physiker kann seine Kollektive so behandeln, als seien sie Kontinuen: die von ihm gemessenen „Zustandsgrößen" sind Mittelwerte; den Biologen zwingt der grobe Zerteilungsgrad einer Kollektive, vorerst Individualwerte zu ermitteln, Durchschnitte sodann daraus zu errechnen. Der mittlere Fehler des Mittelwertes ist bei physikalischen Messungen wegen der immensen Zahl der die Teilmenge zusammensetzenden Einzelteilchen praktisch gleich Null, bei biologischen Stichproben jedoch stets beträchtlich. Schließlich läßt sich die Grundforderung klassisch-physikalischer Experimentierkunst, beim Studium eines bestimmten Faktors alle anderen konstant zu halten, in der Biologie nur sehr beschränkt erfüllen, da ja die meisten biologischen Faktoren endogen sind: unzugängliche, darunter so manche unbekannte Faktoren kann man nicht konstant halten. Hinzu kommt, daß diese Faktoren überwiegend als Regler fungieren, wodurch sie in Wechselwirkung zueinander stehen: Änderung des einen Faktors ruft auch Änderung anderer Faktoren hervor.

Der Ersatz, den die Statistik für die klassische Vorschrift liefert, lautet: Beim Zuordnen der Individuen zu den einzelnen Versuchsgruppen muß der reine Zufall walten. Dieses „Randomisieren" charakterisiert die moderne Statistik. Selbstverständlich hält man auch im biologischen Experiment, wenn möglich, „Stör"faktoren konstant (Geschlecht, Alter, Rasse). Man legt hierbei sogar sehr strenge Maßstäbe an und läßt z. B. Vergleiche von Ergebnissen aus verschiedenen Zeitspannen nur als „Überblicke" (surveys) gelten, die weniger Beweiskraft besitzen als echte Experimente, bei welchen alle Vergleichsgruppen gleichzeitig behandelt werden. Andererseits darf die Homogenisierung wegen der damit verbundenen Verschmälerung der induktiven Basis nicht zu weit getrieben werden. Dieses Dilemma löst die Statistik mittels einer Reihe von Versuchsplänen, die trotz hoher Empfindlichkeit eine breite induktive Basis gewährleisten.

(Selbstberichte)

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Wissenschaftliche Sitzung am 5. Februar 1960

Programmgestaltung: Hanusch-Krankenhaus

C. Steffen: **Über die spezifische Komponente der Allergie vom Tuberkulintyp.**

Nach der Technik von *Uhr* wurde mittels Antigen-Antikörperkomplexen, die im Antikörperüberschuß gebildet wurden, bei 38 Meerschweinchen ein isolierter Überempfindlichkeitszustand vom Tuberkulintyp erzeugt. Als Antigen wurde Enten-Gammaglobulin verwendet, das Antiserum stammte von Kaninchen. Durch Lymphknotenhomogenisate der sensibilisierten Tiere konnte die Überempfindlichkeit vom Tuberkulintyp passiv auf Normaltiere übertragen werden. Nach Antigenapplikation (Enten-Gammaglobulininjektion) kam es bei aktiv und passiv sensibilisierten Tieren zu typischen Spätreaktionen. Da diese Lymphknotenzellen die Überempfindlichkeit passiv übertragen und in den passiv sensibilisierten Tieren daraufhin antigenspezifische Spätreaktionen auftraten, wurde angenommen, daß diese Lymphknotenzellen eine spezifisch antideterminierende Gruppe gegen das Antigen (Enten-Gammaglobulin) besitzen müßten. Eine Kombinationstechnik aus Antiglobulin-Konsumption und *Boyden*-Test wurde entwickelt, um die Richtigkeit dieser Annahme zu überprüfen. Teile der Lymphknotenhomogenisate wurden mit verschieden konzentrierten Antigenlösungen (20, 40, 80, 120 mg% Enten-Gammaglobulin) inkubiert. Falls diese Zellen — die zur passiven Übertragbarkeit befähigt waren — eine Antideterminante gegen Enten-Gammaglobulin besitzen, müßte sich dieses Antigen auch in vitro an die Zelle binden. Dieser Vorgang ist jedoch nicht erkennbar. Die inkubiert gewesenen Zellen wurden nun gründlich gewaschen und damit alles nicht spezifisch gebundene Enten-Gammaglobulin entfernt. Sodann wurden diese Zellen mit dem Anti-Enten-Gammaglobulin-Antiserum des Kaninchens, das für die Komplexbildung verwendet wurde, versetzt. Der Titer dieses Serums wurde unter Verwendung von Enten-Gammaglobulin als Antigen zuvor im *Boyden*-Test bestimmt. Falls an den Lymphknotenzellen ein Enten-Gammaglobulin spezifisch gebunden wurde, müßte dieses den Anti-Enten-Gammaglobulin-Antikörper in sich binden. Der Titer des Antiserums müßte dadurch abnehmen. Nach der Abzentrifugation der Lymphknotenzellen und dem Abhebern des überstehenden Antiserums zeigte es sich tatsächlich im Gegensatz zum Kontrollversuch — der unter genau den gleichen Bedingungen nur mit Lymphknotenzellen von Normaltieren durchgeführt wurde, daß mit zunehmender Konzentration des zugesetzten Antigens eine zunehmende Konsumption des Anti-Enten-Gammaglobulinserums auftrat. Wurden Lymphknotenzellen von den sensibilisierten Tieren mit 20 mg% Enten-Gammaglobulin inkubiert, dann verursachten sie Konsumptionen von ½—1 Titerstufen, 40 mg% verursachten Komsumptionen von 1—2 Titerstufen, 80 mg% von 2 Titerstufen und 120 mg% von 3 Titerstufen. — Dieses Versuchsergebnis beweist den Besitz einer spezifisch antideterminierenden Gruppe an jenen Zellen, die für die Überempfindlichkeit vom Tuberkulintyp verantwortlich gemacht werden. Auf Grund dieser antideterminierenden Gruppen dürften diese Zellen auch in vivo bei passiver Übertragung als Reaktionspartner des i.c. injizierten Antigens auftreten. Gleichzeitig wurde eine Methode ausgearbeitet, die als In-vitro-Versuch vollkommen parallel zum In-vitro-Hauttest beim Studium der Überempfindlichkeit vom Tuberkulintyp verwendet werden kann.

Frau A. Piringer-Kuchinka: **Über die Lymphadenitis toxoplasmotica.**

Die subklinische Form der Lymphknotentoxoplasmose der Jugendlichen und Erwachsenen hat ein wohlcharakterisiertes, aus dem klinischen, dem histologischen und serologischen Befund bestehendes Bild: eine in der Regel zufällig entdeckte, meist indolente Schwellung eines, seltener mehrerer Lymphknoten besonders der Zerviko-Nuchalregion, gewöhnlich bei Menschen von labiler und anfälliger Konstitution, keine weiteren allgemeinen Krankheitszeichen, negative Routineuntersuchungen, nur gelegentlich leichte Lymphozytose im Blutbild. Histologisch eine kleinherdige Epitheloidzellwucherung innerhalb eines hyperaktiven Lymphknotens, serologisch positiver Ausfall des *Sabin-Feldman*-Testes und der Komplementbindungsreak-

tion mit steigenden Titerwerten. Der Verlauf stets gutartig, meist spontane Rückbildung der Lymphknotenschwellung innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten. Die Kenntnis des sehr charakteristischen histologischen Bildes ist deshalb so wichtig, weil es sich um eine nicht seltene und durchaus gutartige Affektion handelt, die in ihrem Gesamtkomplex wohl umrissen und von anderen, insbesondere bösartigen Lymphomen, als deren Initialstadium es öfter mißdeutet wird, abgegrenzt werden kann.

Aussprache: St. Wuketich: Wenn ich mir eine kurze Bemerkung zum Problem der Lymphadenitis toxoplasmotica erlauben darf, dann vielleicht deshalb, weil ich mich selbst mit dem Problem der Differentialdiagnose epitheloidzelliger Reaktionen beschäftigt habe. Ich möchte vorausschicken, daß ich auf Grund des histologischen Befundes eines bei einer 22j. Schwangeren exzidierten Leistenlymphknotens Lymphknotentoxoplasmose zur Differentialdiagnose stellte und daß diese Annahme durch einen hochpositiven *Sabin-Feldman*-Test gestützt werden konnte. *Thalhammer* hat ja eben darüber eine Publikation (Dtsch. Med. Wschr. [1960], S. 177) vorgelegt, ohne allerdings die Herkunft des die Problematik dieser Beobachtung aufrollenden histologischen Befundes zu erwähnen. Wenn ich zur Deutung des histologischen Bildes der Lymphknotentoxoplasmose zurückkehre, so ist zu betonen — darin sind sich viele namhafte Sachkenner einig —, daß besonders das Hauptkennzeichen, die kleinherdige Epithelzellenwucherung, unspezifisch und vieldeutig ist, aber auch diese Veränderung in Kombination mit Sinushistiozytose und aktivierten Keimzentren ist nicht streng spezifisch und gestattet von sich aus die Diagnose Toxoplasmose nicht. Weiter führt hier meines Erachtens nur der allerdings problematische morphologische Toxoplasma-Nachweis in den erkrankten Lymphknoten, wie ihn *Roth* zu erbringen versuchte, oder sicherer der Toxoplasma-Nachweis mittels fluoreszeinmarkierter spezifischer Antikörper im histologischen Präparat nach *Carver* und *Goldman* (1959).

O. Thalhammer: Der von *Wuketich* erwähnte Fall wurde von einer chirurgischen Abteilung mit dem Bemerken zum Test gebracht: „Eine histologische Untersuchung ergab Verdacht auf Toxoplasmose"; sonst nichts. Wen hätte ich da wofür zitieren sollen? Alle Sera, die wir bekommen, stammen naturgemäß von Fällen mit „Verdacht auf Toxoplasmose". Daß der Untersucher *Wuketich* gewesen sein könnte, der bekanntlich das histologische Bild der Lymphknotentoxoplasmose für uncharakteristisch hält, war wohl zuletzt zu vermuten. Dieses histologische Bild muß recht charakteristisch sein! Anders wäre es undenkbar, daß Frau *Piringer* nach rein histologischen Gesichtspunkten — die klinische Examination des Patienten durch den Pathologen (!) war ja erst eine Folge — an 190 Lymphknotenbiopsien der Jahre 1958 und 1959 23 auswählen konnte, von denen 22 im *Sabin-Feldman*-Test Titer von 1:1024—65 000, also rezente Infektion beweisende Titer aufwiesen. In einem auslesefreien Kollektiv von 190 Gleichaltrigen wären solche Titer bei 0,3 (!) Personen zu erwarten gewesen. Die von *Wuketich* für mangelhafte Spezifität des SF-Tests zitierten, viele Jahre zurückliegenden Arbeiten einer kleinen Autorengruppe sind längst überholt; sie erklärten sich mit technischen Mängeln der Untersuchungsmethoden. Methodisch einwandfreie Prüfungen an großem Material an verschiedenen Orten der Welt ergeben keinerlei Hinweis für mangelhafte Spezifität *(Feldman, Miller; Cathie; Jacobs; Piekarely)*. Man ist sich heute auf der ganzen Welt, auch im Kreis ehemaliger Zweifler, einig, daß kein Grund vorliegt, an der strengen Spezifität des *Sabin-Feldman*-Tests zu zweifeln.

Schlußwort: Frau Piringer-Kuchinka: Das histologische Bild der Lymphknotentoxoplasmose wurde nicht als spezifisch, wohl aber als sehr charakteristisch bezeichnet, die betreffenden Lymphome sind in ihrem histologischen, klinischen und serologischen Bild in der Regel von anderen, besonders bösartigen abzugrenzen. Der morphologische Nachweis des Erregers im histologischen Schnitt ist wegen seiner großen Ähnlichkeit mit den sog. Kerntrümmern kaum möglich, auch *Roth* konnte ihn nur wahrscheinlich machen, nur *Stanton* und *Pinkerton* geben den Befund echter Pseudozysten an. Im übrigen stehen die histologischen Schnitte unserer insgesamt 84 Fälle zur Einsicht und weiteren Diskussion zur Verfügung.

K. Polzer: **Neue Gesichtspunkte der Rheographie.**

Die Rheographie beruht auf der Messung von Schwankungen der elektrischen Leitfähigkeit, die im untersuchten Körperabschnitt im Rhythmus der Pulswelle auftreten. Sie basiert auf den experimentellen Untersuchungen von *Holzer* und *Polzer* aus dem Jahre 1944. Gegenüber früher werden nun höhere Frequenzen im Meßwechselstrom verwendet. Durch Berücksichtigung der Hautkapazität ist es möglich, auch von streng umschriebenen Gliedmaßenabschnitten streng reproduzierbare, eichbare und vom Elektrodendruck praktisch unabhängige Rheogramme aufzuzeichnen. Es kann nun auch die Amplitude des Rheogramms quantitativ erfaßt werden, und aus dem „relativen Pulsvolumen" werden diagnostische Schlüsse gezogen. In der Schädelrheographie wird in letzter Zeit die systolische Anstiegsdauer ausgemessen und in Beziehung zur Gesamtperiodendauer ausgewertet. Das Differentialrheogramm, das heißt der erste Differentialquotient des Rheogramms, liefert mit seiner Amplitude die Steilheit des Anstiegs der rheographischen Kurve und erleichtert damit die Auswertung der Kurvenform.

H. Fleischhacker: **Ergebnisse der Chromosomenanalyse.**

Der Unterschied im Bereiche der Geschlechtschromosomen läßt sich durch den einfachen Nachweis der größeren und damit morphologisch faßbaren heterochromatischen Anteile der beiden X-Chromosomen in den Zellkernen verschiedener Gewebe erbringen. Als Träger der Erbmasse sind die Nukleoproteine, vor allem Verbindungen der Desoxyribonukleinsäure, anzusehen. Jedes Gen stellt ein eigenes Nukleoprotein dar, das seine Wirkung über spezifische Fermente entfaltet. Eine Genmutation hat eine Änderung des entsprechenden Enzyms zur Folge. Bei den hereditären Blutkrankheiten kommt es durch Genmutationen zu atypischen Hämoglobinformen (z. B. S-Hb), Änderungen der Erythrozytenform (Sphäro-, Elliptozytose, Kokardenzellen), zu Kernanomalien der Leukozyten *(Pelger-Huët)*, Funktionsstörungen der Thrombozyten (hereditäre Thrombopathie) und Gerinnungsstörungen. Eine spontane oder exogen bedingte Mutation bestimmter Leukozyten wird auch dem Entstehen der Leukosen zugrunde gelegt. Bei akuten Myeloblastosen wurden Vermehrungen und morphologische Veränderungen der Chromosomen nachgewiesen. Wenn wir auch auf Grund unserer Untersuchungen den Verdacht äußern müssen, daß es sich, namentlich bei den überzähligen kleinen runden Chromosomen, um Kunstprodukte handeln könnte, ist an dem Vorliegen chromosomaler Abweichungen nicht zu zweifeln. Wir fanden in Knochenmarkkulturen von Myeloblastenleukämien eine mosaikartige Zusammensetzung mit Zellen ohne grobe Abweichungen der Chromosomenstruktur, denen auch ein normaler Chromosomensatz zugrunde liegt, und solche mit auffälligen morphologischen Veränderungen, wobei es uns aus technischen Gründen allerdings nicht möglich war, genaue zahlenmäßige Abweichungen bestimmter Autosomen zu erfassen. Die beiden Zellarten weichen meist in der Kerngröße voneinander ab und unterscheiden sich durch die Schnelligkeit und Art der Kernteilung. In manchen Gewebekulturen fanden sich überwiegend Myeloblasten mit Chromosomenabweichungen, die sich in der Folge fast ausschließlich durch direkte Kernteilung vermehrten. Auch in Gewebskulturen von Knochenmark und Milz zeigen sich in dieser Hinsicht Unterschiede der gewucherten Myeloblasten.

Frau K. Weingarten: **Neurologische Komplikationen bei Myxödem.**

Es wird über die neurologischen Symptome des Myxödems berichtet, wobei insbesondere über den zeitlupenartigen Ablauf der Sehnenreflexe, über leichte polyneuritische Bilder mit Krampf, über lokalisierte Syndrome im Bereiche des ZNS und über pseudotabische und funikuläre Syndrome gesprochen wird. Es wird das klinische Bild dieser letzteren genauer beschrieben, da es sich hierbei um noch kaum bekannte Komplikationen beim Myxödem handelt. Ätiologie und Pathogenese dieser Syndrome werden an Hand der anatomischen und pathophysiologischen Grundlagen diskutiert. Kurz wird auf die Beziehungen zwischen perniziöser Anämie und Myxödem eingegangen, da beide Krankheiten pseudotabische und funikuläre Bilder als Komplikationen aufweisen.

O. Stritzko: **Zur operativen Behandlung der Beschwerden nach Cholezystektomie.**

Von 1491 Gallenoperationen in den Jahren 1955—1959 waren 80 Rezidiveingriffe. Bei 45 Fällen konnten neuerlich Steine in der Gallenblase, im Gallenblasen- bzw. Zystikusrest und im Choledochus

festgestellt werden. Bei 35 Fällen waren verschiedene andere Ursachen der Grund für die Beschwerden. Hier überwiegen die Prozesse an der Papilla Vateri, deren Histologie, Klinik und operative Behandlung ausführlicher besprochen wird.

Aussprache: Fritsch: Für die transduodenale Papillenspaltung ist die vollständige Spaltung des Sphinkters in ganzer Länge mit nachfolgender Naht besonders wichtig. Bei unvollständiger Spaltung kommt es sehr leicht zu sekundären Stenosen. Wir haben bisher an der Chir. Abteilung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals über 160 Papillenplastiken ausgeführt und kombinieren damit bei gleichzeitiger chronischer Pankreatitis die Pankreatikographie. Nur so ist es möglich, eventuell bestehende Stenosen des Pankreasganges nachzuweisen und folgerichtig zu behandeln.

P. Fuchsig: Aus dem schönen Material von *Stritzko* war deutlich zu ersehen, daß die Hauptursache von Rezidivbeschwerden in übersehenen Konkrementen liegt. Wenn es auch heute noch keine vollkommene Sicherheit der Steinausräumung aus den ableitenden Gallenwegen gibt, bringen uns doch Cholangiographie und neuerdings auch die Choledochoskopie diesem Ziele, wie wir gezeigt haben, schon sehr nahe. Die Resultate der Manometrie hingegen, so wichtig sie für die Indikationsstellung zu Eingriffen an der Papille wären, sind weniger verläßlich. Es freut mich, daß Frau *Piringer-Kuchinka* am Material des Vortragenden die von *Hartmann und mir* erhobenen histologischen Befunde an der Papille bestätigen konnte. Demnach kann zweifellos die Papille selbst Sitz der Erkrankung und u. U. der Rezidivbeschwerden sein, die dann nur durch die Papillotomie behoben werden können. Deswegen sollte man aber meines Erachtens die supraduodenale Anastomose noch nicht völlig aufgeben. Sie ist doch der einfachere Eingriff und leistet vor allem in der Alterschirurgie Vorzügliches. Rückstauungen durch die Anastomose, sowohl trans- als suprapapillär angelegt, kommen wohl nur bei mangelhaftem Sekretionsdruck der Galle, also bei verschleppten Fällen mit Leberschäden, insbesondere Cholangiolitis und Cholangitis, vor. Bei allen diffizileren Eingriffen an den Gallenwegen wird die postoperative endoduodenale Dekompression wärmstens empfohlen. Hiezu kann der Duodenalschlauch, um die Belästigung des Pat. durch seine endonasale Lage zu vermeiden, auch in Form einer *Witzel*fistel am Ende der Operation direkt in den Magen eingeführt werden.

G. Guist: **Erfahrungen und Vorteile bei Augenoperationen mit der zentralen Dämpfung.**

Bei Augenoperationen in Lokalanästhesie mit oder ohne Brom-Luminalvorbereitung steigt der Blutdruck manchmal um 100 und mehr mm Hg, und es kommt zu Blutungen, die den Augapfel gelegentlich auch zerstören (expulsive Blutung). Aber auch Gehirn-, Magen-, Nieren- und Darmblutungen sind, wenn auch selten, zu beobachten. 1/2 lytischer Cocktail i.m. 1 1/2 Stunden vor der Operation gleichzeitig als Test, wie der Patient reagiert, und 15 Minuten vor der Operation Cocktail i.v. mit variablen Dosen von Largactil und eventuell zusätzlich Pentothal 1:40 ermöglicht, den Blutdruck nach Belieben zu senken und den Patienten zu dämpfen. Wir fanden, daß ein Blutdruck von 100—140 mm Hg während der ganzen Operation am günstigsten ist. Die Gerinnungsfaktoren und das Blutbild bei in Lokalanästhesie und in Dämpfung operierten Fällen sind etwas unterschiedlich, insbesondere steigen die Eosinophilen bei ersteren ab Beginn der Vorbereitung bzw. Operation mitunter auf 200%. Bei den in Dämpfung Operierten hingegen sinken die Eosinophilen von der i.m. Injektion ab. Dieses Verhalten zeugt von einem direkten oder indirekten Geschehen in der Nebenniere, das bei nicht gedämpften Patienten durch Angst, Erregung oder Operationsschock ausgelöst sein kann und in irgendeiner Weise das Entstehen von Thrombosen und ihren Konsequenzen vielleicht beeinflußt. Tatsache ist, daß bei Dämpfung infolge der Blutdruckherabsetzung die operativen Blutungen am Auge weitaus geringer sind, wir beobachteten bisher keine expulsiven Blutungen mehr. Außerdem sanken die Beinthrombosen von 16% auf 2,7%; die Lungeninfarkte von 3,8% auf 2,2% und die Pulmonalembolien von 4,74% auf fast Null. Von 5276 in Lokalanästhesie Operierten starben 25 an massiver Pulmonalembolie und 9 an anderen Erkrankungen. Bei 4212 Gedämpften nur 1 Patient, der aber wegen schwerer Herzerkrankung ohne Largactil nur mäßig gedämpft wurde. Mit Cocktail i.m. kann man auch schwerste Glaukomanfälle beseitigen, manchmal erst nach mehreren Injektionen, und der Operation zuführen. Die Zweiteilung des Cocktails wurde unabhängig von mir fast zur gleichen Zeit auch von *Branly* in Havanna angegeben

Aussprache: R. Oppolzer: Frage an den Vortragenden, ob in der Lokalanästhesie ein Adrenalinzusatz verwendet wurde, wenn ja, würde der Anstieg der Eosinophilen erklärlich sein. Ich kann als Praktiker auch bestätigen, daß Patienten, die vor der Operation große Angst haben, häufiger Thrombosen und Embolien bekommen, so daß ich auch solchen stark nervösen, ängstlichen Patienten von einer nicht lebensnotwendigen Operation abrate.

K. Safar: Der lytische Cocktail ist, besonders im hohen Alter, nicht ohne Gefahren: Bei einer 80j. Patientin, die einen sehr fahrigen und unruhigen Eindruck machte, wurde als Vorbereitung vor der beabsichtigten Staroperation ein halber Cocktail i.m. verabreicht (25 mg Phenergan, 50 mg Alodan, 12,5 mg Largactil). 10 Minuten nach der Injektion verlor die Patientin das Bewußtsein, und es trat unmittelbar hernach Herz- und Atemstillstand ein. Es wurde sofort Herzmassage durchgeführt und gleichzeitig nach Einführung eines Oropharyngealtubus nach *P. Safar* die Patientin nach der Mund-zu-Mund-Methode beatmet. Da diese Maßnahme sofort getroffen und zusätzlich Kreislaufmittel i.v. verabreicht wurden und, nachdem die Patientin wieder selbständig zu atmen begonnen hatte, Sauerstoff zugeführt wurde, gelang es nach kurzer Zeit, Atemtätigkeit, Herztätigkeit und Blutdruck zu normalisieren, und die Patientin erlangte das Bewußtsein etwa 1/4 Stunde nach Beginn des Zwischenfalles wieder. Eine Woche hernach wurde sie unoperiert nach Hause entlassen. Expulsive Blutung nach Staroperation muß nicht immer während oder kurz nach der Operation eintreten; wir erlebten sie bei Gefäßkranken (hohes Alter, Atherosklerose, art. Hochdruck, Diabetes) in seltenen Fällen auch einige Tage nach einwandfrei durchgeführter Staroperation bei Föhneinbruch, der plötzlichen Blutdruckanstieg ausgelöst hatte.

Schlußwort: G. Guist: Bei allen Operationen am Auge ist ein kompletter Anästhesieapparat mit allen Hilfsmitteln vorhanden. Bei Diabetikern, die am Auge zu Blutungen neigen, erlebte ich einen Fall, bei dem nach einer Chorioidealabhebung eine schwere Durchblutung des Glaskörpers eintrat. Bei Larynxkrampf wird sofort intubiert und beatmet. Bei Atemstillstand wird Lobelin i.v. verabreicht.

(Selbstberichte)

KLEINE MITTEILUNGEN

Schwester haftet für Selbstmord des Patienten

Ein 29j. kaufmännischer Angestellter litt an seelischen Drepressionen, unter deren Einwirkung er seinem Leben freiwillig ein Ende bereiten wollte. Er hatte versucht, auf seiner Arbeitsstelle vom Dach auf die Straße zu springen. Der Patient mußte daraufhin in die Nervenabteilung eines städtischen Krankenhauses gebracht werden. Er fand Aufnahme in einem verschlossenen Zimmer.

Eines Morgens nun öffnete die Nachtschwester mit ihrem Steckschlüssel das unvergitterte Fenster, um frische Luft hereinzulassen. Wegen eiliger anderer Arbeiten verließ sie das offenstehende Fenster und das Zimmer. Diese günstige Gelegenheit machte sich der Patient zunutze. Er sprang aus dem Fenster und verließ die Nervenabteilung des Krankenhauses im Schlafanzug. Etwa eine Stunde später wurde er im Keller eines benachbarten Hauses erhängt aufgefunden.

Das Oberlandesgericht München hatte im Verfahren 1 U 1339/58 die Schadensersatzforderungen der jungen Witwe und ihrer fünfjährigen Tochter gegen die Stadtverwaltung als Eigentümerin der Klinik zu prüfen. Es sah die Schadensersatzpflicht der Stadt für begründet an, weil der nervenkranke Patient in einem Erdgeschoßzimmer mit unvergittertem Fenster untergebracht worden war. Als weiteren Haftungsgrund führte das Gericht an, daß die Schwester das Zimmer verlassen habe, ohne das Fenster vorher zu schließen. Dieses fahrlässige Verhalten der Nachtschwester habe die Stadt zu vertreten, denn sie habe ihre Pflicht verletzt, alles Erforderliche zu tun, um einen Selbstmord des Kranken unmöglich zu machen.

Das Gericht wies auch den Einwand der beklagten Stadt zurück, daß ein zum Selbstmord ernstlich entschlossener Kranker erfah-

rungsgemäß auch in einer geschlossenen Abteilung einer Klinik immer Mittel und Wege finde, sich umzubringen, so daß auch bei einem vorsichtigeren Verhalten der Krankenschwester der Selbstmord nicht hätte vermieden werden können.

Nach Ansicht des Gerichts war der Selbstmord des Patienten nachweislich auf dessen mangelhafte Beaufsichtigung zurückzuführen und durch diesen vom Krankenhaus zu vertretenden Fehler verursacht worden. Jedenfalls sei die Stadtverwaltung den Beweis schuldig geblieben, daß der Unglücksfall mit Sicherheit sich auch dann ereignet hätte, wenn die Beaufsichtigung des Patienten gewissenhafter gewesen wäre. Daher sei die Stadt zur Zahlung einer laufenden Unterhaltsrente an die Witwe und ihr Kind verpflichtet. *Dr. St.*

Tagesgeschichtliche Notizen

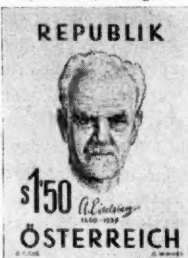
Neue ärztliche Markenbilder

Bundesrepublik Deutschland 20 Pf, rotbraun



Robert Koch, * 1843 in Clausthal, † 27. 5. 1910 in Baden-Baden.

Österreich 1,50 Sch., blaßgelb

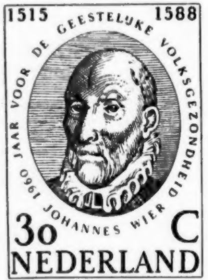


Anton Frhr. v. Eiselsberg, * 31. 7. 1860 in Steinhaus/Ob.-Österr., † 1939. Chirurg in Utrecht, Königsberg und Wien.

Holland 12 c, rotbraun mit weißem Hintergrund

J. C. Schroeder van der Kolk, * 1797 in Leeuwarden, † 1862 in Utrecht. Anatom und Psychiater.

Holland 30 c, blauschwarz mit weißem Hintergrund



Johann Weyer (Wier), * 1515 in Grave a. d. Maas, † 1588 in Tecklenburg b. Osnabrück. Stadt- und Leibarzt.

— Im Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung Mariensee wurden mit Hilfe eines Radioaktivitäts-Detektors etwa 3 Tonnen Tierfutter auf Radioaktivität untersucht. Es ergab sich, daß bei dem über der Erde wachsenden Futter, z. B. Klee oder Getreide, geringe Spuren künstlicher Radioaktivität nachzuweisen waren. Unter der Erde wachsende Früchte wie Kartoffeln und Rüben waren dagegen unverseucht. Es liegt der Schluß nahe, daß schon eine dünne Erdschicht die Wirkung eines Filters hat, die verseuchtem Regen die Radioaktivität nimmt.

— In einem Schwerspatwerk in Bad Lauterberg ist von Chemikern ein Verfahren zur gefahrlosen Beseitigung von Atommüll entwickelt worden. Der zu diesem Zweck hergestellte Weißspat soll den Atommüll nicht nur aufsaugen, sondern auch vollkommen unschädlich machen, ohne selber dabei eigenstrahlend zu werden, auch bei unaufhörlicher Bestrahlung. Im Strahlungsinstitut Göttingen und im britischen Atominstitut Harwell werden Messungen und Proben mit dem neuen Material durchgeführt.

— Nach Mitteilung von Prof. Schuppli, Basel, häufen sich in Mitteleuropa die Berichte über schwere Penicillin-Zwischenfälle, zum Teil mit tödlichem Ausgang. Wenn es auch nicht so aufsehenerregend ist wie in Amerika, wo nach neueren Angaben bei 5% der Bevölkerung Nebenwirkungen auftreten sollen, so ist doch jährlich auf 100 000 bis 200 000 Einwohner mit einem tödlichen Penicillinschock zu rechnen. Als Ursache für die Penicillinüberempfindlichkeit kommt nicht nur frühere Penicillinbehandlung in Frage, sondern auch Sensibilisierung durch Pilzinfektionen, speziell durch Fußmykosen, in Betracht.

Geburtstag: 70.: Prof. Dr. med. W.-F. Winkler, Prof. mit Lehrstuhl für Hygiene an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, am 30. August 1960.

— Prof. Dr. Dr. ing. h. c., Dr. med. h. c. Friedrich Pauwels erhielt bei seinem Ausscheiden als Chefarzt der Orthopädischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Aachen das Große Bundesverdienstkreuz als Anerkennung für seine Leistungen auf dem Gebiet der Hüftgelenkchirurgie und der Erforschung der Aufbauverhältnisse der Knochenstruktur. Vor fünf Jahren hatte Pauwels bereits das Bundesverdienstkreuz I. Klasse erhalten. — Nachfolger als Chefarzt der Orthopädischen Klinik wurde Priv.-Doz. Dr. Anton Hopf, langjähriger Oberarzt der Orthopädischen Anstalt der Universität Heidelberg.

Hochschulnachrichten: Gießen: Der Priv.-Doz. für Neurochirurgie, Dr. med. H. W. Pia, wurde von der Sociedad Luso Española de Neurocirurgia in Sevilla zum Korr. Mitglied gewählt.

Göttingen: Der Priv.-Doz. für Kinderheilkunde, Dr. med. W. Heck, wurde zum apl. Prof. ernannt. — Dr. med. E. Sieber, Bremen, habilitierte sich für Chirurgie.

Kiel: Dr. med. Friedrich Portwich wurde für Innere Medizin habilitiert.

Heidelberg: Der o. Prof. für Histologie und Entwicklungsgeschichte an der Universität Mainz Dr. med. Maximilian Watzka erhielt einen Ruf auf den Lehrstuhl für Anatomie.

Magdeburg: Oberarzt Dr. med. Joachim Morenz, Hygiene-Institut, habilitierte sich für Mikrobiologie und Epidemiologie, Oberarzt Dr. med. Gotthard Schreiter, Kinderklinik, für Kinderheilkunde.

Mainz: Prof. Dr. med. E. Keining, o. Prof. für Haut- und Geschlechtskrankheiten, wurde von der Italienischen Dermatologischen Gesellschaft zum Ehrenmitglied gewählt. — Der Priv.-Doz. für Haut- u. Geschlechtskrankheiten Dr. med. O. Braun-Falco wurde von der Italienischen Dermatologischen Gesellschaft zum Korr. Mitglied gewählt.

Zürich: Prof. Dr. med. M. Amsler, o. Prof. für Augenheilkunde, wurde zum Honorary Fellow der Royal Society of Medicine, London, gewählt.

Todesfälle: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Dr. med. dent. h. c. Karl Häupl, o. Prof. für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Düsseldorf, starb am 29. Juni 1960 im 63. Lebensjahr. — Prof. Dr. med. Hans Junker, leitender Arzt der Chirurgischen und Urologischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbek, ist am 5. Juli 1960 im Alter von 60 Jahren gestorben. — Prof. Dr. med. Kurt Felix, em. o. Prof. für Physiologische Chemie an der Univ. Frankfurt, starb am 2. August 1960 im 73. Lebensjahr. Ein Nachruf folgt.

Beilage: Bildtafeln für Praxis und Fortbildung: Dr. J. Schmidt-Voigt, Eppstein: Phonokardiographie.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20,** für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80,** jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.